



**UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**ELABORACIÓN Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UN GEL DE ÁCIDO
SALICÍLICO UTILIZANDO COMO GELIFICANTE QUITOSANO**

Autor: Paúl David Cajas Uquillas
(payulo_moni1804@hotmail.com)

Tesis para optar por el Título Profesional de:
QUÍMICO FARMACÉUTICO

Tutora: Dra. Liliana del Rocío Naranjo Balseca
(lilia_naranjo@hotmail.com)

Quito, Diciembre del 2013

Cajas Uquillas, Paúl David (2013). Elaboración y estudio de estabilidad de un gel de ácido salicílico utilizando como gelificante quitosano. Trabajo de investigación para optar por el grado de Químico Farmacéutico. Carrera de Química Farmacéutica. Quito: UCE. 156 p.

DEDICATORIA

*El mayor poder
que tiene una persona,
es el conocimiento.*

*A mis padres Milton y Letty,
y a mi hermano Milton,
que gracias a su apoyo y amor,
pude concluir esta meta;
y a mi cómplice eterno, Mónica,
que con su amor y tenacidad
me dio otra visión de la vida.*

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Milton y Letty por su constante apoyo; amados padres gracias por todo su esfuerzo y brindarme todo lo necesario para seguir adelante y su gran paciencia ante las diversas circunstancias de la vida, sin su apoyo este objetivo no lo habría podido cumplir, les estaré agradecido toda mi vida.

A mi hermano Milton y a toda su familia por compartir momentos inolvidables y llenos de alegría.

A mi amada Mónica, quien es la persona que con su amor, alegra cada uno de mis días y me da las fuerzas y el aliento necesario para seguir adelante, gracias por brindarme todo tu apoyo.

A mis amigos “Artones” por estar siempre junto a mí, por compartir grandes momentos de sana diversión, pero sobre todo de mucho estudio y esfuerzo en el túnel del tiempo. Estimados y queridos amigos gracias por su amistad.

A la Universidad Central del Ecuador, noble institución que me abrió las puertas y me ayudó a formarme como profesional, la representaré de la mejor manera y dejaré en alto su gran nombre.

A los grandes maestros, que me transmitieron su conocimiento y experiencia durante mis estudios, particularmente a mi tutora de tesis, la Dra. Liliana Naranjo que me brindó sus consejos y apoyo, también quiero agradecer al Dr. Miguel de la Cadena y al Dr. Byron Pastor, ilustres docentes y personas, que me guiaron en la elaboración de este trabajo de investigación y un agradecimiento especial para la Dra. Teresa Gordón quien me ayudo con la primera etapa de este proyecto.



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA



Yo, Paúl David Cajas Uquillas, en calidad de autor del trabajo de investigación o tesis realizada sobre “ELABORACIÓN Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UN GEL DE ÁCIDO SALICÍLICO UTILIZANDO COMO GELIFICANTE QUITOSANO”, por la presente autorizo a la UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR, hacer uso de todos los contenidos que me pertenecen o de parte de los que contiene esta obra, con fines estrictamente académicos y de investigación.

Los derechos que como autor me corresponden, con excepto de la presente autorización, seguirán vigentes a mi favor, de conformidad con lo establecido en los artículos 5, 6, 8; 19 y demás pertinentes de la Ley de Propiedad Intelectual y su Reglamento.

Quito, Diciembre del 2013

Paúl David Cajas Uquillas

C.C.: 1715599518



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA



Por la presente, dejo constancia que he leído la tesis presentada por el Señor Paúl David Cajas Uquillas, para optar por el título profesional de Químico Farmacéutico, cuyo tema es: “ELABORACIÓN Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UN GEL DE ÁCIDO SALICÍLICO UTILIZANDO COMO GELIFICANTE QUITOSANO”; la misma que reúne los requerimientos, y los méritos suficientes para ser sometida a evaluación por el Tribunal Calificador.

Quito, Diciembre del 2013.

Dra. Liliana Naranjo

C.C.: 060154512-3



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA



INFORME DEL TRIBUNAL CALIFICADOR DE LA TESIS

Quito, 26 de Noviembre de 2013

Señor

Dr. Wilson Parra

DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Presente

Señor Decano:

El Tribunal encargado de calificar la Tesis “ELABORACIÓN Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UN GEL DE ÁCIDO SALICÍLICO UTILIZANDO COMO GELIFICANTE QUITOSANO”

presentada por: Paúl David Cajas Uquillas

estudiante de la Carrera de: Química Farmacéutica

luego del estudio y revisión correspondiente, resolvió:

APROBAR ☒ la Tesis con la NOTA de: 19.66/20

y autorizar para que la escriba definitivamente.

REPROBAR ☐ la Tesis.

Es cuanto podemos informar.

Atentamente,


Dra. Liliana Naranjo
C.C.0601545213


B.Q.F. Miguel de la Cadena
C.C. 0400107488


Dr. Byron Pastor
C.C. 0600744825

LUGAR DONDE SE REALIZÓ LA INVESTIGACIÓN

Los análisis y el estudio de estabilidad, del gel de ácido salicílico utilizando como gelificante quitosano, se realizaron en las instalaciones de la Planta Piloto de Tecnología Farmacéutica, Laboratorio de Química Farmacéutica y Laboratorio OSP de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador.

CONTENIDO

	pág.
PORTADA	I
DEDICATORIA.....	III
AGRADECIMIENTOS.....	IV
CESIÓN DE LOS DERECHOS.....	V
CONSTANCIA DE LA APROBACIÓN DEL TUTOR.....	VI
INFORME DEL TRIBUNAL CALIFICADOR DE LA TESIS	VII
LUGAR DONDE SE REALIZÓ LA INVESTIGACIÓN	VIII
CONTENIDO.....	IX
LISTA DE TABLAS.....	XIV
LISTA DE FIGURAS	XVII
ANEXOS.....	XIX
ABREVIATURAS	XX
RESUMEN DOCUMENTAL	XXI
SUMMARY	XXII
CAPÍTULO I	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.	2
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	2
1.3.1. Objetivo General	2
1.3.2. Objetivos Específicos.....	2
1.4. IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	3
1.5. HIPÓTESIS	3
CAPÍTULO II.....	4
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1. ANTECEDENTES.....	4
2.2. FUNDAMENTO TEÓRICO.	6
2.2.1. Formas Farmacéuticas.....	6
2.2.2. Geles.....	7
2.2.2.1. Características.	7
2.2.2.2. Matrices.....	8
2.2.2.3. Ventajas y desventajas	8
2.2.2.4. Mecanismo de formación.....	9
2.2.2.5. Clasificación de los geles.	10
2.2.2.6. Componentes básicos de los geles.....	11
2.2.2.7. Formulación de los geles.....	12

2.2.2.8. Método de manufactura.....	14
2.2.2.9. Control de calidad de los geles.....	15
2.2.3. Gelificantes.	19
2.2.3.1. Carbomer.....	21
2.2.3.1. Características.	22
2.2.3.2. Características de los geles elaborados con carbomer.....	22
2.2.4. Quitosano.	23
2.2.4.1 Propiedades.	24
2.2.4.2. Aplicaciones.	25
2.2.5.1. La piel.....	27
2.2.5.2. Formas Farmacéuticas y vehículos usados en dermatología tópica.	30
2.2.5.3. Acciones farmacológicas.....	32
2.2.6. Queratolíticos.	33
2.2.7. Ácido salicílico.....	34
2.2.7.1. Propiedades físico-químicas.....	34
2.2.7.2. Síntesis.	35
2.2.7.3. Mecanismo de acción.....	35
2.2.7.4. Características dermatológicas.	35
2.2.7.5. Farmacocinética y farmacodinamia.....	35
2.2.7.6. Efectos adversos.....	36
2.2.7.7. Usos.....	36
2.2.8. Estabilidad.....	37
2.2.8.2. Factores que afectan la estabilidad de los medicamentos.	37
2.2.8.3. Estudio de estabilidad.....	38
2.2.8.4. Tipos de estudios de estabilidad.....	39
2.2.8.5 Método de Arrhenius.....	40
2.3. FUNDAMENTO LEGAL.....	41
CAPÍTULO III.....	43
3. METODOLOGÍA.....	43
3.1.TIPO DE INVESTIGACIÓN.	43
3.2.POBLACIÓN Y MUESTRA.	43
3.2.1. Población:.....	43
3.2.2. Muestra:.....	43
3.2.3 Variables.	43
3.2.3.1 Independientes.....	43
3.2.3.2 Dependientes.	43
3.3 DISEÑO EXPERIMENTAL.	44

3.3.1. Diseño Metodológico:	44
3.3.2. Diseño Estadístico.	45
3.4. MATERIALES E INSTRUMENTOS ANALÍTICOS.	47
3.5. MÉTODOS.	48
3.5.1. Métodos de control del ácido salicílico (principio activo).	48
3.5.1.1. Ensayos organolépticos.	48
3.5.1.2. Ensayos físicos.	48
3.5.1.3. Ensayos químicos.	50
3.5.2. Métodos de control de los excipientes.	51
3.5.3. Métodos de Formulación de los geles.	52
3.5.4. Método de manufactura de los geles.	54
3.5.5. Métodos de control de calidad de los geles elaborados.	54
3.5.5.1. Parámetros Organolépticos.	54
3.5.5.2. Parámetros Físicos.	55
3.5.5.3. Parámetros Químicos.	56
3.5.5.4. Parámetros Microbiológicos.	57
3.5.6. Estudio de estabilidad de acuerdo al método de Arrhenius.	58
CAPÍTULO VI	60
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	60
4.1. CONTROL DEL ÁCIDO SALICÍLICO.	60
4.1.1. Ensayos organolépticos.	60
4.1.2. Ensayos físicos.	60
4.1.3. Ensayos químicos.	61
4.2. CONTROL DE LOS EXCIPIENTES.	61
4.2.1. Carbomer 940.	61
4.2.2. Propilenglicol.	62
4.2.3. Metil-parabeno.	62
4.2.4. Propil-parabeno.	63
4.2.5. Ácido cítrico.	63
4.3. FORMULACIÓN DE LOS GELES.	63
4.3.1. Fórmula farmacéutica.	63
4.3.2. FÓRMULAS UNITARIAS (F.U.) Y FÓRMULAS DE MANUFACTURA (F.M.)	64
4.3.2.1. Fórmula del gel de Carbomer 940 al 1.5%.	64
4.3.2.2. Fórmula del gel de Quitosano al 1%.	64
4.3.2.3. Fórmula del gel de Quitosano al 1.5%	65
4.3.2.4. Fórmula del gel de Quitosano al 2%	65
4.4. CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO.	66

4.4.1. Gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante carbomer 940 al 1,5 % .	66
4.4.1.1. Parámetros Organolépticos.	66
4.4.1.2. Parámetros Físicos.	66
4.4.1.3. Parámetros Químicos.	67
4.4.1.4. Parámetros microbiológicos.	68
4.4.2. Gel de ácido salicílico al 2 % utilizando como gelificante quitosano al 1 %.	69
4.4.2.1. Parámetros Organolépticos.	69
4.4.2.2. Parámetros Físicos.	69
4.4.2.3. Parámetros Químicos.	70
4.4.2.4. Parámetros microbiológicos.	71
4.4.3. Gel de ácido salicílico al 2 % utilizando como gelificante quitosano al 1,5 %.	72
4.4.3.1. Parámetros Organolépticos.	72
4.4.3.2. Parámetros Físicos.	72
4.4.3.3. Parámetros Químicos.	73
4.4.3.4. Parámetros microbiológicos.	74
4.4.4. Gel de ácido salicílico al 2 % utilizando como gelificante quitosano al 2 %.	74
4.4.4.1. Parámetros Organolépticos.	74
4.5. BOLETINES DE CONTROL.	75
4.5.1. Boletín de control del principio activo.	75
4.5.2. Boletines del producto terminado.	76
4.5.2.1. Boletín del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante carbomer 940 1.5%.	76
4.5.2.2. Boletín del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano 1%.	77
4.5.2.3. Boletín del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano 1.5%.	78
4.5.2.4. Boletín del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano 2 %.	79
4.6. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS RESULTADOS DE LOS GELES LUEGO DE SER ELABORADOS.	80
4.6.1. pH.	80
4.6.2. Densidad Relativa.	80
4.6.3. Viscosidad.	81
4.6.4. Porcentaje de principio activo.	81
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS.	82
4.7.1. Análisis estadístico del pH en producto terminado.	82
4.7.2. Análisis estadístico de la densidad relativa en producto terminado.	84
4.7.3. Análisis estadístico de la viscosidad en producto terminado.	86
4.7.4. Análisis estadístico del porcentaje del principio activo en producto terminado.	88
4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS LUEGO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD.	89

4.8.1. Análisis estadístico del pH.....	89
4.8.2. Análisis estadístico de la densidad relativa.....	90
4.8.3. Análisis estadístico de la viscosidad.....	92
4.8.4. Análisis estadístico del porcentaje de principio activo.....	94
4.9. DETERMINACIÓN DEL PERIODO DE VIDA ÚTIL DE LOS GELES.....	96
4.9.1. Gel de carbomer al 1.5%.....	96
4.9.2. Gel de quitosano al 1%.....	97
4.9.3. Gel de quitosano al 1.5 %.....	99
4.9.4. Comparación del periodo de vida útil de los geles estudiados.....	100
4.10. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS.....	101
4.10.1. pH.....	101
4.10.2. Densidad relativa.....	102
4.10.3. Viscosidad.....	104
4.10.4. Porcentaje de Principio activo.....	105
4.11. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LOS GELES.....	107
4.11.1. Valores del estudio de estabilidad del gel de ácido salicílico con carbomer 940 al 1.5% durante los 90 días.....	107
4.11.2. Valores del estudio de estabilidad del gel de ácido salicílico con quitosano al 1% durante los 90 días.....	108
4.11.3. Valores del estudio de estabilidad del gel de ácido salicílico con quitosano al 1.5% durante los 90 días.....	109
CAPÍTULO V.....	110
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	110
5.1. CONCLUSIONES.....	110
5.2. RECOMENDACIONES.....	112
BIBLIOGRAFÍA.....	113
ANEXOS.....	116

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 2.1. Clasificación de Formas Farmacéuticas.....	7
Tabla 2.2. Características generales de algunos gelificantes empleados.....	21
Tabla 2.3. Formas farmacéuticas dermatológicas.	31
Tabla 2.4. Vehículos más utilizados en la farmacología dermatológica.	31
Tabla 2.5. Características de algunos agentes queratolíticos	33
Tabla 2.6. Condiciones de los estudios de Estabilidad.....	39
Tabla 2.7. Zonas climáticas.....	40
Tabla 3.1. Variables dependientes (Químicos)	46
Tabla 3.2. Variables dependientes (Físicos).....	46
Tabla 3.3. Solubilidad del ácido salicílico en diferentes solventes.	49
Tabla 3.4. Fórmula del gel de ácido salicílico al 2 % utilizando como gelificante carbomer 940 al 1.5%.....	53
Tabla 3.5. Fórmula del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano al 1%.	53
Tabla 4.1. Solubilidad del ácido salicílico	60
Tabla 4.2. Valoración volumétrica del ácido salicílico.	61
Tabla 4.3. Fórmula del gel de ácido salicílico al 2 % utilizando como gelificante carbomer 940 al 1.5%.....	64
Tabla 4.4. Fórmula del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano al 1%.	64
Tabla 4.5. Fórmula del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano al 1.5%.	65
Tabla 4.6. Fórmula del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano al 2%.	66
Tabla 4.7. Valores de viscosidad del gel de ácido salicílico al 2 % usando como gelificante carbomer 940 1.5%.	67
Tabla 4.8. Valoración volumétrica del porcentaje de principio activo del gel de ácido salicílico al 2 % usando como gelificante carbomer 940 1.5%.	68
Tabla 4.9. Valores de viscosidad del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1%	70
Tabla 4.10. Valoración volumétrica del porcentaje de principio activo del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1%.	71
Tabla 4.11. Valores de viscosidad del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1,5%	73

Tabla 4.12. Valoración volumétrica del porcentaje de principio activo del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1,5%	74
Tabla 4.13. Diseño Completamente al Azar (DCA) – pH.....	82
Tabla 4.14. Análisis de Varianza (ADEVA) – pH.....	82
Tabla 4.15. Prueba de Tukey – pH.....	84
Tabla 4.16. Diseño Completamente al Azar (DCA) – densidad relativa	84
Tabla 4.17. Análisis de Varianza (ADEVA) – densidad relativa.....	85
Tabla 4.18. Prueba de Tukey – densidad relativa.....	86
Tabla 4.19. Diseño Completamente al Azar (DCA) – viscosidad.....	86
Tabla 4.20. Análisis de Varianza (ADEVA) – viscosidad.	87
Tabla 4.21. Prueba de Tukey – viscosidad.....	87
Tabla 4.22. Diseño Completamente al Azar (DCA) – porcentaje de principio activo	88
Tabla 4.23. Análisis de Varianza (ADEVA) – porcentaje de principio activo.	88
Tabla 4.24. Diseño Completamente al Azar (DCA) – pH (90 días).....	89
Tabla 4.25. Análisis de Varianza (ADEVA) – pH (90 días)	89
Tabla 4.26. Prueba de Tukey – pH (90 días).....	90
Tabla 4.27. Diseño Completamente al Azar (DCA) – densidad relativa (90 días)	91
Tabla 4.28. Análisis de Varianza (ADEVA) – densidad relativa (90 días).....	91
Tabla 4.29. Prueba de Tukey – densidad relativa (90 días).....	92
Tabla 4.30. Diseño Completamente al Azar (DCA) – viscosidad (90 días).....	92
Tabla 4.31. Análisis de Varianza (ADEVA) – viscosidad (90 días).....	93
Tabla 4.32. Prueba de Tukey – viscosidad (90 días).....	94
Tabla 4.33. Diseño Completamente al Azar (DCA) – porcentaje de principio activo (90 días). 94	
Tabla 4.34. Análisis de Varianza (ADEVA) – porcentaje de principio activo (90 días)	95
Tabla 4.35. Prueba de Tukey – porcentaje de principio activo (90 días)	95
Tabla 4.36. Datos a temperatura ambiente durante los 90 días.	96
Tabla 4.37. Datos a 40°C y humedad relativa 70% durante los 90 días.....	96
Tabla 4.38. Datos a temperatura ambiente durante los 90 días	97
Tabla 4.39. Datos a 40°C y humedad relativa 70% durante los 90 días.....	98
Tabla 4.40. Datos a temperatura ambiente durante los 90 días	99
Tabla 4.41. Datos a 40°C y humedad relativa 70% durante los 90 días.	99
Tabla 4.42. Valores del pH de los geles durante los 90 días de la prueba de estabilidad.	101
Tabla 4.43. Valores de la densidad relativa de los geles durante los 90 días de la prueba de estabilidad.	102
Tabla 4.44. Valores de viscosidad de los geles durante los 90 días de la prueba de estabilidad.	104

Tabla 4.45. Valores de principio activo de los geles durante los 90 días de la prueba de estabilidad.	105
--	-----

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 2.1. Representación estructural de un gel.	8
Figura 2.2. Representación gráfica de la espiral flexible de los grupos carboxílicos de un polímero	9
Figura 2.3. La adición de una base produce la disociación de grupos carboxílicos	9
Figura 2.4. Formas de las curvas de titulación A) sigmoidal B) de segmento lineal	19
Figura 2.5. Estructura química del polímero del ácido acrílico	21
Figura 2.6. Similitud estructural del quitosano con la quitina y la celulosa.....	23
Figura 2.7. Similitud estructural entre la quitina, el quitosano y el quitano.....	24
Figura 2.8. Estructuras químicas del quitosano en medio ácido.	24
Figura 2.9. Estructuras que constituyen la piel	28
Figura 2.10. Esquema de las capas que conforman la epidermis	29
Figura 2.11. Estructura química y 3D del ácido salicílico	34
Figura 2.12. Curva $\ln K$ vs $1/T \times 1000$	41
Figura 3.1. Esquema para determinación el punto de fusión	49
Figura 3.2. Reacción de salicilatos	50
Figura 4.1. Valores de pH de los geles elaborados.	80
Figura 4.2. Valores de la densidad relativa de los geles elaborados.	80
Figura 4.3. Valores de viscosidad de los geles elaborados.	81
Figura 4.4. Valores del porcentaje de principio activo de los geles elaborados.....	81
Figura 4.5. Periodo de vida útil de los geles elaborados.	100
Figura 4.6. Comparación del pH de los geles durante los 90 días a temperatura ambiente	101
Figura 4.7. Comparación del pH de los geles durante los 90 días a 40°C y 70% humedad relativa.....	102
Figura 4.8. Comparación de la densidad relativa de los geles durante los 90 días a temperatura ambiente.	103
Figura 4.9. Comparación de la densidad relativa de los geles durante los 90 días a 40°C y 70 % humedad relativa.	103
Figura 4.10. Comparación de la viscosidad de los geles durante los 90 días a temperatura ambiente	104
Figura 4.11. Comparación de la viscosidad de los geles durante los 90 días a 40°C y 70 % humedad relativa	105
Figura 4.12. Comparación del porcentaje de principio activo de los geles durante los 90 días a temperatura ambiente.	106

Figura 4.13. Comparación del porcentaje de principio activo de los geles durante los 90 días a 40°C y 70% humedad relativa.....	106
---	-----

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo 1 Fichas técnicas de la materia prima	116
Anexo 2 Datos Obtenidos durante el estudio de estabilidad	127
Anexo 3 Equipos Analíticos.....	131
Anexo 4 Fotografías de los geles durante el estudio de estabilidad	132

ABREVIATURAS

- **a:** intersección con el eje y
- **ADEVA:** análisis de varianza
- **ANOVA:** Analysis of variance
- **b (K):** pendiente, constante de reacción
- **CONESUP:** Consejo Nacional de Educación Superior
- **c.s.p.:** cantidad suficiente para
- **DCA:** diseño completamente al azar
- **F.M.:** fórmula de manufactura
- **f.u.:** fórmula unitaria
- **P/P:** peso/peso
- **P/V:** peso/volumen
- **r:** coeficiente de correlación
- **RTCHL:** Recuento de mohos y levaduras
- **RTMA:** Recuento de microorganismos aerobios totales
- **T:** Tratamientos
- **TSA:** Tripticasa soya agar
- **USP:** United States Pharmacopeia
- **ufc:** Unidades formadoras de colonias
- **UV-VIS:** ultravioleta-visible
- **UVB:** ultra-violeta B
- **UVA:** ultra-violeta A
- **V/V:** volumen/volumen

RESUMEN DOCUMENTAL

Existen un sin número de excipientes usados en la industria farmacéutica, pero la gran mayoría de ellos son compuestos sintéticos, estos pueden producir efectos dañinos en la salud de las personas, es por ello que se vuelve indispensable reemplazarlos por compuestos naturales y el quitosano puede ser un buen candidato para aquello.

El quitosano es un polímero natural, con similitud estructural a la quitina y la celulosa, que se obtiene por la desacetilación de la quitina; tiene muchas aplicaciones, y puede ser utilizado como agentes gelificante pero existe muy poca información al respecto.

El presente estudio evidenció el poder gelificante que tiene el quitosano, usado a tres diferentes concentraciones (1, 1.5 y 2%), en geles farmacéuticos, los cuales fueron formulados y elaborados utilizando como principio activo el ácido salicílico al 2%, compuesto que al ser aplicado tópicamente tiene propiedades queratolíticas (exfoliante).

Los geles elaborados fueron comparados con otro gelificante, el carbomer 940, compuesto sintético muy utilizado en este tipo de formas farmacéuticas.

Según los resultados obtenidos concluimos que los geles con quitosano tienen mejor aspecto que el gel de carbomer 940 y este gelificante natural debe ser utilizado en un porcentaje menor al 2%. Los geles de quitosano al 1 y 1.5% cumplen con los ensayos organolépticos, físicos, químicos, microbiológicos y de estabilidad descritos en la USP XXX.

PALABRAS CLAVES: ÁCIDO SALICÍLICO, CARBOMER 940, ENFERMEDADES DE LA PIEL, GEL EXFOLIANTE, MEDICAMENTOS-ENSAYOS, MEDICAMENTOS-ANÁLISIS, TECNOLOGÍA FARMACEÚTICA, QUITOSANO.

SUMMARY

There are a number of excipients used in the pharmaceutical industry, but most of them are synthetic compounds, they can produce harmful effects on the health of people, which is why it becomes necessary to replace them with natural compounds and chitosan can be a good candidate for that.

Chitosan is a natural polymer, structural chitin and cellulose, obtained by deacetylation of chitin similarity; has many applications and can be used as gelling agents but there is little information.

This study showed the gelling power of the chitosan used at three different concentrations (1, 1.5 and 2 %) in pharmaceutical gels which were formulated and prepared using as active ingredient the salicylic acid 2% , compound which upon applied topically has keratolytic properties (peeling) .

The prepared gels were compared with other gelling, carbomer 940, synthetic compound widely used in such dosage forms.

According to these results we conclude that chitosan gels we look better than the gel of carbomer 940 and this natural jelly should be used in a lower percentage of 2%. Chitosan gels 1 and 1.5 % meet the organoleptic, physical, chemical, microbiological and stability described in the USP XXX trials.

KEYWORDS: SALICYLIC ACID, CARBOMER 940, DISEASES OF THE SKIN, GEL SCRUB, DRUG - TESTS, DRUG - ANALYSIS , PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, CHITOSAN.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

El ácido salicílico es un agente queratolítico que se aplica por vía tópica para prevenir y tratar el acné y además se utiliza en enfermedades de la piel que se caracterizan por descamación o crecimiento excesivo de las células cutáneas, como psoriasis, enfermedad en la que se forman manchas rojas y escamosas en ciertas áreas del cuerpo, ictiosis, enfermedad congénita que provoca sequedad y descamación de la piel; callos y verrugas en las manos o los pies y también se usa para el tratamiento de la caspa.

Es por ello que se disponen de muchas presentaciones como: cremas, lociones, geles, ungüentos, champús, toallitas y parches para la aplicación en la piel o el cuero cabelludo, sin embargo, las formulaciones de estas formas farmacéuticas presentan a más de ácido salicílico otros componentes activos.

Una de las formas farmacéuticas usadas pero poco difundidas comercialmente es el gel de ácido salicílico, en una concentración de entre 2 a 3%, utilizando como gelificante, carbomer 940, que es un polímero carboxivinílico, cuyo nombre comercial es carbopol. Los geles de carbomer son los más empleados debido a su transparencia y buena viscosidad.

Siguiendo la tendencia de los últimos años, de la utilización de compuestos naturales, los polímeros biodegradables de origen natural son los mejores candidatos para este fin. Los polímeros biodegradables, son una nueva generación de compuestos que todavía se encuentran en desarrollo y la ventaja de éstos, es tener estructuras similares a las sustancias macromoleculares del medio biológico, y por tanto el medio es capaz de reconocer y metabolizar; y así tratar de disminuir una respuesta inflamatoria y la toxicidad, un ejemplo de aquello es el polímero biodegradable quitosano.

El quitosano es un polímero obtenido por desacetilación de la quitina. Se encuentra en estado natural en las paredes de algunos hongos (por ejemplo en el *Mucor rouxii*), sin embargo, su principal fuente de producción es la hidrólisis de la quitina en medio alcalino, usualmente en soluciones de hidróxido de sodio o de potasio, a altas temperaturas.

En el campo farmacéutico a partir de la década de los 80 se comenzó a estudiar el uso del quitosano como excipiente farmacéutico, motivado por la similitud estructural y reactividad química, que

presenta con la celulosa. Se ha descrito el uso del quitosano en importantes aplicaciones farmacéuticas tanto en formulaciones convencionales semisólidas como ungüentos en concentraciones de 1, 0.5 y 0.25 % (Baltano & Yaipen, 2006); y se ha investigado en matrices de liberación prolongada de principios activos. Además se usa para aplicaciones biomédicas como biomaterial bioadhesivo, fungistático, hemostático y para el tratamiento de heridas y quemaduras, inclusive se ha aplicado en terapia génica.(Lárez, 2003)

El quitosano no es tóxico (Peniche, 2006), es fácilmente reabsorbible y buen formador de geles a bajo pH, por esta razón se vuelve un sustituto ideal y una alternativa viable para reemplazar el carbomer 940 por quitosano, en la formulación y elaboración geles.

1.2. Formulación del Problema.

Debido a que existen en el mercado geles elaborados con gelificantes sintéticos como el carbomer 940 y muy poca información del quitosano usado como gelificante natural: ¿Se podrá sustituir al carbomer 940, por quitosano como gelificante, en la elaboración de geles?

1.3. Objetivos de la Investigación

1.3.1. Objetivo General

Elaborar y estudiar la estabilidad de un gel de ácido salicílico utilizando como gelificante el quitosano.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Formular y elaborar cuatro geles de ácido salicílico al 2%, uno usando como gelificante al carbomer 940 (1.5%) y tres usando el quitosano como gelificante a diferentes concentraciones (1, 1.5 y 2%)
- Realizar los controles organolépticos, físicos, químicos y microbiológicos del producto terminado.
- Seleccionar el gel o los geles de quitosano que cumpla con los parámetros establecidos según las especificaciones de la USP XXX y realizar un estudio de estabilidad acelerada de éstos geles junto con el gel de carbomer.

1.4. Importancia y Justificación de la Investigación

Siguiendo la tendencia de los últimos años, las industrias farmacéuticas prefieren reemplazar las materias primas y excipientes de origen sintético por las de origen natural, en este proyecto se sustituirá un gelificante natural como el quitosano por un compuesto sintético utilizado en la elaboración de geles, el carbomer 940, que al no poseer la propiedad de biodegradable y ser aplicado tópicamente, puede generar reacciones de hipersensibilidad a ciertas personas, sin embargo, los geles elaborados con quitosano deben cumplir las especificaciones en cuanto a sus características organolépticas, físicas, químicas, microbiológicas y de estabilidad.

De esta manera, la importancia de éste trabajo radica en conocer el poder gelificante que tiene el quitosano en la elaboración de geles farmacéuticos utilizando como principio activo el ácido salicílico y determinar el porcentaje aproximado en el cual debe agregarse para que tenga las características que tienen los geles elaborados con carbomer 940 y de esa manera saber si es posible utilizar al quitosano como sustituyente del carbomer 940.

Además, se trata de contribuir al desarrollo de investigaciones con quitosano, debido a las aplicaciones que tiene y dar el impulso necesario al campo industrial para que se desarrollen empresas que elaboren y comercialicen este producto en el país, ya que por el momento solo se puede obtener importándolo de otros países y así facilitar su uso como gelificante en la industria farmacéutica nacional.

1.5. Hipótesis

Los geles de ácido salicílico, elaborados con quitosano, biopolímero natural usado como gelificante, cumplen con características organolépticas, físicas, químicas, microbiológicas y de estabilidad.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes.

En la actualidad muchas industrias farmacéuticas y alimenticias están cambiando la formulación de sus productos siguiendo la tendencia de los últimos años de utilizar las sustancias naturales, en reemplazo de componentes sintéticos, debido a que algunos de estos componentes sintéticos, tienen efectos adversos para la salud.

El quitosano siendo un componente natural, puede utilizarse para reemplazar sustancias de origen sintético como lo evidencian los siguientes estudios:

Se usó el quitosano como agente aglutinante en comprimidos de maleato de clorfeniramina. Este compuesto natural al ser incorporado en un 2% en la formulación, dió como resultado comprimidos con buenas propiedades físicas y un porcentaje de fármaco disuelto del 75% en 5 minutos. Pero al incrementar el porcentaje de quitosano hasta un 5% se produjo un retraso en la desintegración del fármaco obteniéndose una disolución del 30% en el mismo período de tiempo. (Genta, Perugini, & Pavanetto, 1998).

Se elaboraron microesferas de quitosano usando como agentes reticulares al glutaraldehído, formaldehído y genipina, las microesferas de quitosano se usaron como vehículo de fármacos debido a la propiedad que tiene este compuesto para microencapsular principios activos mejorando de esta manera la velocidad de disolución y la biodisponibilidad. Varios son los principios activos que se incorporaron a microesferas de quitosano logrando una liberación controlada, entre los principios activos incorporados están: antiinflamatorios, antibióticos, antitrombóticos, esteroides, proteínas, aminoácidos, antidiabéticos y diuréticos. (Sinha, Singla, Wadhawan, Kaushik, & Kumria, 2004).

Se obtuvo el quitosano a partir de la quitina, compuesto que se extrajo de los caparazones de cangrejos *Cancer cetosus*, por medio de la desacetilación química de la quitina se obtuvo el quitosano el cual se caracterizó por medio del método espectrofotométrico, por su solubilidad y su grado de desacetilación. Con el quitosano obtenido se diseñaron tres ungüentos, formulados y elaborados a las siguientes concentraciones 1, 0.5 y 0.25 %, estos ungüentos demostraron tener acción cicatrizante en heridas, mediante la formación de nuevo tejido fibroso y proliferación celular en la piel.(Baltano & Yaipen, 2006).

El quitosano fue usado como agente aglutinante en la elaboración de tabletas de sulfato de cloroquina y en tabletas de clorhidrato de propanolol en reemplazo de un agente aglutinante sintético como el PVP (polivinilpirrolidona). Las concentraciones del quitosano en las formulaciones fueron de 1, 3 y 5% y la evaluación de las propiedades físico-químicas y tecnológicas de los granulados, incluidos en el diseño experimental, mostró que no existe diferencia en cuanto a su comportamiento entre ambos compuestos, lo que demuestra que el quitosano puede emplearse como agente aglutinante. (Campos, Fernandez, Nieto, Fernandez, & Delgado, 2007).

También se han realizado estudios de la capacidad del quitosano en la estabilidad de emulsiones aceite-agua, se utilizaron concentraciones de quitosano de 0.2, 0.5, 0.7 y 1% con respecto al total de la emulsión y se determinó que el quitosano es un polímero que se adapta a las condiciones ácidas, no así a la neutralidad y la alcalinidad. Por tanto a un pH de 4, el valor del índice de cremado¹, se mantuvo estable por más tiempo y se determinó que con las concentraciones de 0.7% y 1%, hubo mayor estabilidad en las emulsiones. (Soro, 2007).

Se obtuvo quitosano, partiendo de la quitina, por dos métodos: el método químico y el método enzimático. Con la obtención del quitosano se diseñaron tres ungüentos, formulados y elaborados en varias concentraciones: 0.25% P/P, 0.50% P/P, 1.00% P/P, para aplicación tópica. Estos ungüentos demostraron acción cicatrizante a la piel, debido a que estimulan la proliferación y migración celular, regenerando la dermis. (García & Roca, 2008).

Las microesferas de quitosano constituyen uno de los sistemas de liberación controlada de fármacos más estudiados, tanto para su administración parenteral como por vía oral. Además de controlar la liberación de principios activos, mejoran la biodisponibilidad de sustancias degradables como las proteínas y promueven la absorción de fármacos hidrosolubles a través de las membranas epiteliales. Es por ello que se realizó un estudio en el cual se elaboraron microesferas de hidrocloreuro de quitosano (HCS) con claritromicina.

Se fabricaron varios lotes variando la concentración de HCS 1, 0.5 y 0.1% P/V pero manteniendo la cantidad de claritromicina (50% P/P) Las microesferas obtenidas con 0,1 y 0,5% de HCS liberaron el 100% del fármaco total a las 3 horas de liberación, las obtenidas con 1% P/V de HCS presentaron una liberación más lenta; pasadas 3 horas liberaron un 77% de claritromicina, pero el fármaco total encapsulado en estas microesferas fue liberado a las 6 horas.

¹El índice de cremado es la migración que tienen las partículas de una emulsión hacia la superficie debido a la diferencia de densidad, formando de esta manera una capa o “crema”, este parámetro se expresa en porcentaje.

De esta manera se puede concluir que las microesferas obtenidas mantienen las propiedades mucoadhesivas del quitosano, y estos sistemas pueden favorecer la absorción del fármaco a través del epitelio correspondiente. (Expósito, 2010).

Las películas de quitosano son bioadhesivas, propiedad que ha sido utilizada para la incorporación de principios activos, en bioadhesivos bucales para curar enfermedades periodontales. De esta forma se incorporó metronidazol en películas de quitosano usando como medio para la liberación, saliva artificial, y se determinó la velocidad de liberación de metronidazol. Se prepararon cuatro tipos de películas que difieren en la cantidad de metronidazol (0.4, 0.6, 0.8 y 1 g) y en la cantidad de quitosano usado.

Las películas se elaboraron con una solución de quitosano 2% P/V utilizando 20, 30, 40 y 50 ml, lo que dio como resultado películas con diferente espesor (0.043, 0.45, 0.56 y 0.63 mm). Se estudió la interacción polímero-fármaco a través de espectroscopia infrarroja, mostrando la incorporación del principio activo en la matriz polimérica.

La velocidad de liberación del fármaco en quitosano, fue obtenida determinando el contenido de metronidazol liberado en el tiempo en saliva artificial, utilizando la técnica de voltametría de pulso diferencial², sobre un electrodo de carbón vítreo.

Se encontraron diferentes tiempos de liberación dependiendo del grosor de la película de quitosano. Este estudio es aplicable en el campo de la odontología debido a que puede ser usado en infecciones bacterianas sobre el epitelio de la cavidad bucal. (Arias, Ortíz, & Velazco, 2012).

2.2. Fundamento Teórico.

2.2.1. Formas Farmacéuticas.

La forma farmacéutica es la disposición individualizada a que se adaptan los fármacos (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento. Es decir, es la disposición externa que se da a las sustancias medicamentosas para facilitar su administración, esto se lo realiza por procedimientos farmacotécnicos, a fin de darle características físicas y morfológicas particulares que faciliten su administración y acción farmacológica.

Las formas farmacéuticas se pueden clasificar según la vía de administración (ver tabla 2.1)

²La voltametría es una técnica electroquímica basada en controlar el potencial (Voltios) de un electrodo en contacto con el analito, mientras que se mide la corriente resultante (Amperios), producida por una reacción de oxidación-reducción.

Tabla 2.1.Clasificación de Formas Farmacéuticas.

Vía de administración	Estado físico	Denominación
Oral	Sólido	Comprimidos (cubiertos, no cubiertos, efervescentes)
		Cápsulas (duras, blandas)
		Polvos y granulados
	Líquido	Soluciones
		Jarabes
		Suspensiones
		Emulsiones
Rectal	Sólido	Elixires
		Supositorios
Vaginal	Líquido	Enemas
	Sólido	Óvulos
		Comprimidos vaginales
Parenteral	Líquido	Disoluciones
		Suspensiones
		Emulsiones
Piel y mucosas	Semisólido	Pomadas
		Ungüentos
		Cremas
		Geles
	Líquido	Colirios
		Gotas nasales y óticas
	Gas	Aerosoles

Nota: Adaptado por: Hernandez, Moreno, Zaragoza, & Porras, 2011. Tratado de Medicina Farmacéutica.

2.2.2. Geles.

La USP define a los geles como sistemas dispersos que pueden ser suspensiones, compuestas por partículas inorgánicas pequeñas o moléculas orgánicas grandes, interpenetradas por un líquido.

Los geles son formas farmacéuticas de consistencia semisólida, que pueden usarse para la administración de principios activos en forma tópica o en el interior de cavidades corporales.

2.2.2.1. Características.

- Presentan una estructura continua que les proporcionan las propiedades de semisólidos.
- Al secarse dejan una película elástica que se adhiere sobre la piel.
- Tiene consistencia fluida o semisólida.
- Puede tener aspecto transparente o turbio.
- El pH de los geles puede estar entre el 4.5 y el 8.5.
- El comportamiento reológico debe ser pseudoplástico (al dejar agitar recupera su forma).

2.2.2.2. Matrices.

Las partículas sólidas en los geles constituyen un esqueleto coherente tridimensional llamado matriz, en donde queda inmovilizado el líquido o también puede ser un gas.

Dentro de la tecnología farmacéutica se distinguen 3 tipos de matrices:

- **Matriz coloidal lineal.-** Este tipo de gel está formado por macromoléculas dispuestas en forma de hebras enredadas y entrelazadas unas con otras (ver Figura 2.1.c). Muchas de estas unidades están enlazadas por las fuerzas de van der Waals, dando lugar a unas regiones amorfas y otras cristalinas a través de todo el sistema (ver figura 2.1.d), ejemplos de esta clase de geles son la goma tragacanto y la carboximetilcelulosa.
- **Matriz coloidal laminar.-** Este tipo de gel está constituida por flóculos o conjuntos de pequeñas o grandes moléculas, como se ha demostrado en el caso del gel de hidróxido de aluminio, el de magma de bentonita y de magma de magnesita (ver figura 2.1.b).
- **Matriz coloidal esférica.-** En este tipo de gel las partículas tienden a adherirse entre sí, agrupándose en cadenas cortas, aglomerándose así en redes tridimensionales, este es el caso de gel de aerosil (SiO_2) (ver figura 2.1.a). Además este tipo de gel es tixotrópico, debido a que tienen consistencia semisólida en estado de reposo y forma líquida cuando son sometidos a agitación.

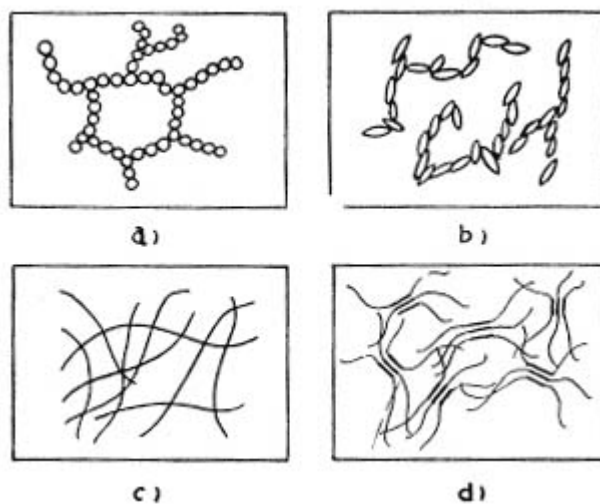


Figura 2.1. Representación estructural de un gel a) partículas floculadas en la estructura de un gel de dos fases. b) red de partículas alargadas o bastones formando la estructura de un gel. c) enredado de fibras. d) regiones cristalinas y amorfas de un gel de carboximetilcelulosa.

Por: Kruyt, 1949 Representación estructural de un gel. Colloid Science.

2.2.2.3. Ventajas y desventajas

Ventajas de los geles.

1. Son bien tolerados en los sitios de aplicación.
2. Fácil de eliminar y son lavables.

Desventajas de los geles.

1. Tienen la tendencia a desecarse.
2. Presentan incompatibilidades con numerosos principios activos.
3. En general el poder de penetración es bajo.

2.2.2.4. Mecanismo de formación.

Los mecanismos de gelificación se pueden agrupar del siguiente modo:

- ***Polímeros que dan lugar a un gel dependiente del pH del medio.-***

A bajos valores de pH se disocia una pequeña porción de los grupos carboxílicos del polímero, formando una espiral flexible (ver figura 2.2). La adición de una base produce la disociación de los grupos carboxílicos, estos grupos se ionizan, creando repulsión electrostática entre las regiones cargadas, dando como resultado la expansión de la molécula, haciendo más rígido el sistema (ver figura 2.3). Se pasa de una estructura espiralada a una desenrollada o extendida. Si se agrega un exceso de base puede producir el aumento considerable de la viscosidad del sistema, esto debido a la neutralización de los grupos carboxílicos.

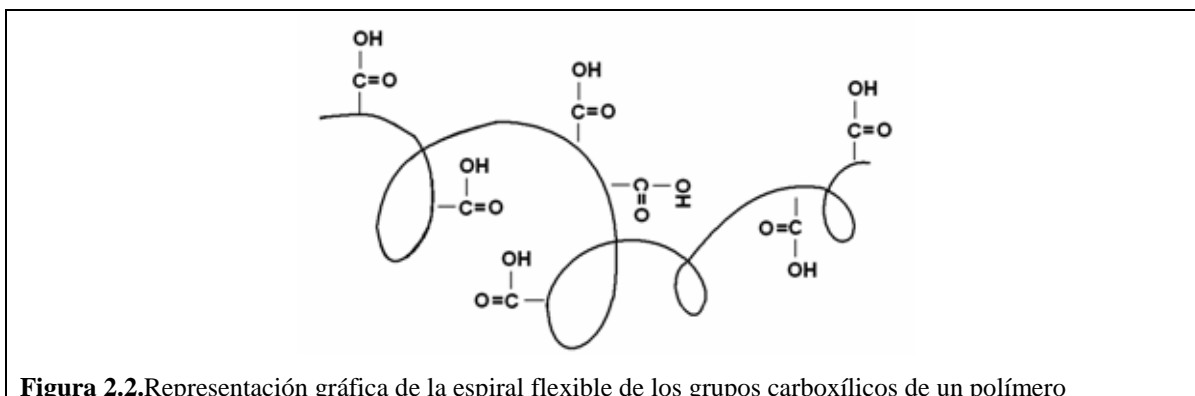


Figura 2.2.Representación gráfica de la espiral flexible de los grupos carboxílicos de un polímero

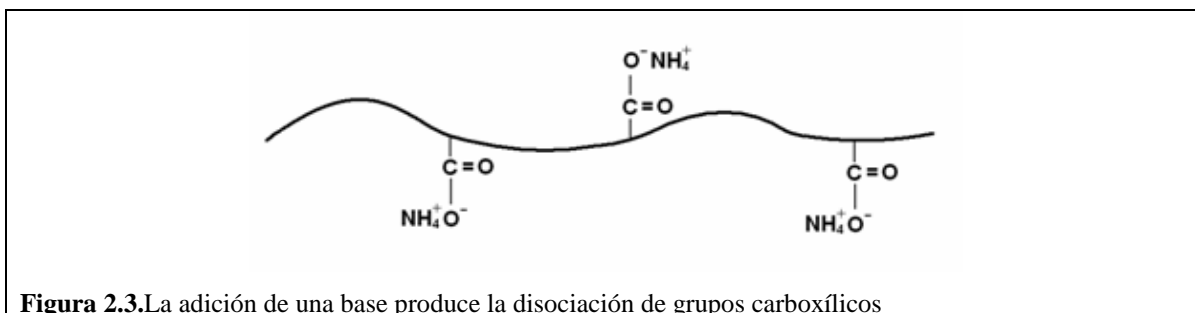


Figura 2.3.La adición de una base produce la disociación de grupos carboxílicos

- ***Polímeros que dan lugar a un gel por sí mismo, independientes del pH del medio.-***

No precisan ser neutralizados para la formación del gel, gelifican por sí mismo, forman puentes de hidrógeno entre el solvente y los grupos carboxílicos del polímero. Los geles que se van a elaborar a base de Quitosano y Carbomer 940 se encuentran dentro de este

grupo debido a que el principio activo que se va a utilizar es el ácido salicílico el cual como su nombre lo indica tiene propiedades ácidas.

2.2.2.5. Clasificación de los geles.

Existen varias clasificaciones de los geles, entre los que tenemos:

a) Dependiendo de su comportamiento sobre el agua:

- **GELES HIDRÓFILOS O HIDROGELES.**

Son materiales poliméricos entrecruzados en forma de red tridimensional de origen natural o sintético, que se hinchan en contacto con el agua, glicerol o propilenglicol, formando materiales blandos y elásticos, al ser gelificados con gelificantes como la goma tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros de carboxivinilo o silicatos de magnesio y aluminio. Los geles de ácido salicílico elaborados en el presente trabajo de investigación se encuentran dentro de este grupo.

- **GELES HIDRÓFOBOS, OLEOGELES O LIPOGELES.**

Están constituidos por parafina líquida adicionada de polietileno o por aceites grasos gelificados por anhídrido silícico coloidal o por jabones de aluminio y zinc, son vehículos oleosos oclusivos, aptos para el tratamiento de dermatosis crónica, utilizados en los preparados oftálmicos.

b) Según el número de fases en que están constituidos:

- **GELES MONOFÁSICOS.**

Consisten en macromoléculas orgánicas distribuidas de modo uniforme a través de un líquido de manera que no existan límites aparentes entre las moléculas dispersas y el líquido. Estos tipos de geles pueden obtenerse de macromoléculas sintéticas (por ejemplo de carbómero) o de gomas naturales (por ejemplo tragacanto), el medio líquido lo constituyen una sola fase o líquidos miscibles: agua-alcohol, solución hidroalcohólica, aceite, etc. (Gennaro, 2003). Los geles que se elaboraron pertenecen a este grupo debido a que se utilizó una fase hidroalcohólica.

- **GELES BIFÁSICOS.**

Cuando el gel está constituido por una red de partículas pequeñas separadas, el gel se clasifica como un sistema bifásico (por ejemplo gel de hidróxido de aluminio). En un sistema bifásico, si el tamaño de las partículas dispersas es relativamente grande, se designa con el nombre de magna (por ejemplo magna de bentonita). Estos tipos de geles están constituidos por dos fases líquidas inmiscibles, formándose una estructura transparente con propiedades de semisólido. (Gennaro, 2003).

Este tipo de geles se subdividen en dos grupos:

- *Los TOW geles (Transparent Oil in Water)*

En los TOW geles el lípido se incorpora a la micela que forma el emulgente, el cual se comporta como agente solubilizante. Los TOW geles son geles bifásicos micelares O/W (aceite/agua); se presentan en forma de un sistema de cristales líquidos, transparentes, y viscosos. Son sonoros o vibrantes a la percusión, también se les denomina con el nombre de *ringing gels*. A estos geles se les puede incorporar sustancias tanto liposolubles como hidrosolubles.

Esta formulación es simple en cuanto a ejecución y comprende:

- Uno o más emulgentes hidrófilos de elevado balance hidrofílica-lipofílica (BHL), capaz de formar micelas.
 - Un cosolvente que facilita la micelación del líquido.
 - Un lípido fluido.
 - Agua.
- *Los TAS geles (Transparents Aqua Silicone)*

Los TAS geles son geles transparentes basados en emulsiones de siliconas W/S (agua/silicona). Se consideran como una crema transparente de agua en siliconas, de gran aplicación cosmética. La forma de elaborar estos geles es mezclar la fase acuosa sobre la fase oleosa lentamente y con agitación. Se debe recalcar que se deben elaborar en frío. A esta formulación pueden incorporarse diversas sustancias como clorhidrato de aluminio, filtros solares, etc. Se aplican cuando hay que formular geles hidrorrepelentes. (Arruza, 2004)

c) Clasificación de geles por su viscosidad:

- Geles Fluídos.
- Geles Semisólidos.
- Geles Sólidos (formulación de los desodorantes).

2.2.2.6. Componentes básicos de los geles.

- Principio activo:

Un fármaco o principio activo, se define como una sustancia pura, químicamente definida, extraída de una fuente natural o sintetizada en el laboratorio, dotada de una acción biológica que puede o no ser aprovechada por sus efectos terapéuticos.

- Vehículo:

Regularmente los vehículos son sustancias inertes de naturaleza acuosa u oleosa. Cuando la fórmula farmacéutica es líquida, el diluyente se conoce como vehículo, que puede ir o no acompañado de otros excipientes, el vehículo es el elemento imprescindible de estas formulaciones y se pueden mencionar de dos tipos:

- Principal: es el que va en mayor proporción y el más utilizado es el agua destilada o desionizada, en el caso de los hidrogeles, ó aceite mineral en los lipogeles.
- Secundarios: se utilizan para disolver algunos componentes de la formulación y contienen los grupos necesarios para la formación de puentes de hidrógeno, entre estos están: etanol, glicerina, propilenglicol, sorbitol o soluciones hidro-alcohólicas.
- Agente tensoactivo:
Los agentes tensoactivos son compuestos químicos que, al disolverse en agua o en otro disolvente, disminuyen su tensión superficial y modifican las propiedades de la interfase, de este modo la principal actividad es disminuir la tensión superficial entre dos fases y son utilizados en los lipogeles.
- Agente neutralizante:
Únicamente se incorporan a la formulación de geles pH dependientes. En la mayoría de los casos se trata de bases orgánicas o inorgánicas, tales como NaOH, trietanolamina o aminometilpropanol. La naturaleza de la base neutralizante puede influir en ocasiones en el tacto y en la transparencia final del preparado, en líneas generales, cuanto más fuerte es la base, más rígidos y transparentes son los geles obtenidos
- Agentes conservantes:
Su función es la de mantener las características organolépticas y microbiológicas, del medicamento el mayor tiempo posible. Los conservantes más usados son el metil y propil parabenos, benzoato de sodio, ácido sorbico y ácido benzoico entre otros.
- Agentes gelificantes:
Son sustancias poliméricas orgánicas capaces de formar estructuras tridimensionales en medio líquido, es decir al entrar en contacto con otra, la hace más viscosa.

2.2.2.7. Formulación de los geles.

En la formulación de un gel se debe considerar tres aspectos importantes:

- El líquido a gelificar.
- El polímero gelificante.
- La base neutralizante o acidificante, en caso de que la gelificación dependa del pH.

Además, se debe considerar las características físico-químicas y farmacológicas del principio activo, y a partir de eso se debe elegir los mejores vehículos como excipientes.

Incorporación del principio activo según sus características físico-químicas.

Siempre que sea posible se incorporará disuelto en el diluyente antes de elaborar el gel, procediendo de la siguientes manera: se disuelve el principio activo en el disolvente, se añade el

agente gelificante y se procede a la gelificación, por ejemplo: urea, hidroquinona, resorcina y ácido tánico.

En muchos casos, para evitar interacciones durante la gelificación o cuando las características del principio activo no permitan incorporarlo inicialmente, se incorporará el resto del diluyente con los principios activos solubles, una vez formado el gel.

Los principios activos hidrosolubles líquidos como los extractos hidroglicólicos, fluidos y tinturas se añaden sobre el gel una vez elaborado, sin embargo se corre el riesgo que se presente turbidez, sobre todo en las tinturas. (Enriquez, 2008)

- **Principios activos insolubles en agua.**

Si son insolubles en el agua, se debe disolverlos o dispersarlos previamente en el mínimo volumen posible de un solvente correspondiente, con la polaridad, de igual manera adecuada, la solución resultante se añade sobre el gel elaborado. Ejemplos: timol, mentol, betametasona, ácido salicílico, ácido retinoico, etc.

El solvente que se puede utilizar es un medio hidroalcohólico o alcohólico, si se decide utilizar este último se debe considerar el grado alcohólico final para evitar la coagulación del polímero.

- **Principios activos solubles en aceite.**

Los principios activos liposolubles como aceites vegetales y vitaminas liposolubles, se añaden al gel una vez elaborado. Se obtienen geles blanquecinos, por la formación de una emulsión, en la que el agente gelificante actúa como emulgente.

Los geles acuosos, de elevada viscosidad lo admiten a concentraciones moderadas, dispersándose en el gel, dando lugar a emulsiones libres o privadas de emulgente, donde el polímero gelificante actúa como coloide protector.

- **Principios activos de carácter ácido.**

Todas las sustancias que pueden alterarse a pH ácido, deben ser incorporadas una vez neutralizado el gel, es por eso que, el ácido salicílico para ser incorporado a un gel de carbomer deberá ser neutralizada previamente para que éste no pierda su viscosidad.

- **Principios activo pulverulentos.**

Se debe proceder de la misma manera como en las emulsiones y pomadas pero con una clara diferencia: la sustancia empastadora en este caso es el propilenglicol. Se suele emplear en la misma proporción que el material pulverulento que se va a incorporar. Para ello el principio activo debe ser reducido a polvo fino con la ayuda de un mortero y se añade el propilenglicol, batiendo hasta formar una pasta homogénea. Se debe añadir al gel

previamente elaborado y a temperatura ambiente en pequeñas porciones. Algunos principios activos son por ejemplo: corticoides tópicos, óxido de zinc.

Incorporación del ácido salicílico en un hidrogel de carbomer.

Si al hidrogel de Carbomer se le añade un principio activo de naturaleza ácida (ácido láctico, ácido salicílico, ácido glicólico, etc.) se produce la ruptura del hidrogel de forma inmediata, debido a la disminución de su pH. La gelificación del Carbomer sólo se produce a valores de pH neutro o cercano a la neutralidad.

El gel resultante al añadir el principio activo ácido al hidrogel de carbomer es un líquido semifluido y lleno de grumos, inaceptable galénicamente y con nula o escasa acción terapéutica.

Debido a esto, se debe diseñar un hidrogel de Carbopol estable en medio ácido, que admite sin problemas de estabilidad la adición de principios activos ácidos en las concentraciones empleadas normalmente en terapéutica dermatológica y en dermocosmética.

Para ello se emplea la gelificación basada no en la neutralización del gel con una base débil, sino en la adición de propilenglicol a una concentración determinada. Los grupos carboxílicos del carbomer forman puentes de hidrógeno con los OH del propilenglicol, formándose un entramado con estructura de gel. Debido a dicho mecanismo, este tipo de gelificación se denomina gelificación por formación de puentes de hidrógeno.

2.2.2.8. Método de manufactura.

Para gelificación por neutralización (geles dependientes del pH).

- Pesar y medir los componentes de la formulación.
- Dispensar el gelificante en agua destilada.
- Adicionar el principio activo.
- Adicionar el agente conservante.
- Dejar reposar por 24 horas.
- Adicionar poco a poco el neutralizante hasta llegar a gelificación.
- Realizar los controles de producto terminado.
- Envasar y rotular.

Para gelificación por puentes de hidrógeno (geles independientes del pH).

- Pesar y medir los componentes de la formulación.
- Dispensar el vehículo secundario (portador de los grupos hidroxilos) en agua destilada.

- Añadir el agente gelificante hasta gelificación del sistema.
- Disolver el principio activo en una porción del vehículo secundario y agregar el agente conservante.
- Adicionar poco a poco esta solución formada a la solución anterior.
- Agitar hasta perfecta absorción.
- Realizar los controles de producto terminado.
- Envasar y rotular.

2.2.2.9. Control de calidad de los geles.

a. Control de calidad de la materia prima: principio(s) activo(s) y los excipientes.

El control de calidad del producto terminado tiene como propósito determinar que la forma farmacéutica posea las propiedades de calidad establecidas. Los ensayos de control de calidad de estos productos farmacéuticos están estandarizados en documentos oficiales como farmacopeas con el fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia del fármaco.

b. Control de calidad de los geles elaborados.

b.1. Organolépticos:

- *Color.*- Se evalúan características como uniformidad y se lo realiza tomando una pequeña cantidad de muestra en un vaso de vidrio bien limpio y seco.
- *Olor.*- La presencia de olor desagradable puede ser indicativo de una alteración química de uno de los componentes del gel y se realiza introduciendo una tira de papel secante en la muestra percibiendo el olor.
- *Aspecto.*- Se evalúa la formación de grumos y otras irregularidades, se determina observando contra la luz la presencia de partículas y/o turbidez en el gel.

b.2. Físicos:

- *pH.*-Parámetro importante en estas formas farmacéuticas debido a su aplicación tópica, esta medición se lleva a cabo por medio de un potenciómetro, ya sea digital o analógico.
- *Viscosidad.*-Consiste en medir la resistencia que tiene un líquido a fluir. La unidad de la viscosidad es el poise (g /cm s); más comúnmente, se usa un submúltiplo de ella, el centipoise. Este es un parámetro importante ya que nos define la consistencia adecuada del gel, y debe realizarse en temperatura ambiente debido a que existe una relación definida entre la viscosidad y la temperatura. La viscosidad se mide por medio de viscosímetros, como por ejemplo el viscosímetro de Brookfield basado en la rotación de un cilindro o aguja en el material de prueba.

- *Densidad relativa.*- La densidad se define como la relación entre la masa con el volumen y sus unidades son g/ml o kg/m³. La densidad relativa (*Dr*) de una sustancia es la relación entre su densidad (*D*) y la densidad del agua, ambas a la misma temperatura.

$$D_r = \frac{D_{sustancia}}{D_{agua}}$$

La densidad del agua es de 1.000 g/ml a 3.98 °C, temperatura a la cual la densidad del agua es máxima. Sin embargo, la variación de la densidad del agua con los cambios de temperatura es lo suficientemente pequeña que podemos usar 1.00 g/ml hasta 25°C, sin cometer errores significativos en los cálculos. La densidad relativa es adimensional (Kenneth, Raymond, Peck, & Stanley, 2008). El método recomendado y más usado para determinar la densidad relativa es el método del picnómetro.

b.3. Químicos:

- *Identificación.*-La identificación es un método cualitativo para asegurar la identidad del analito (principio activo) en la muestra y puede comprender reacciones coloreadas, espectros UV-VIS, infrarrojo, comportamiento cromatográficos, etc.
- *Valoración.*- La valoración consiste en la determinación cuantitativa de la concentración o potencia del principio activo. El rango aceptado por la USP de cantidad de principio activo presente en la forma farmacéutica es no menos de 90% y no más de 110% de la cantidad declarada.

b.3.1. Valoración Volumétrica.

La valoración volumétrica consiste en aquellos métodos de análisis químicos cuantitativos en los cuales la sustancia a valorar se determina en forma indirecta, midiendo el volumen de una solución de un reactivo apropiado, de concentración conocida, que reacciona completamente con la sustancia analizada o analito. (Riaño, 2007)

Los métodos de titulación se usan ampliamente para análisis de rutina, debido a que son rápidos, adecuados, exactos y se pueden automatizar fácilmente.

Una condición indispensable para el análisis volumétrico es que el analito se halle en forma líquida o en solución y que sea miscible en el valorante.

b.3.2. Métodos volumétricos

De acuerdo a las reacciones que se realizan, pueden clasificarse en cuatro grupos principales:

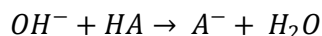
1. Neutralización
2. Precipitación
3. Formación de complejos
4. Óxido – Reducción

Métodos volumétricos de neutralización ácido-base.

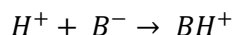
Las volumetrías de neutralización corresponden a todas aquellas técnicas donde se valoran ácidos o bases con valorantes básicos o ácidos, respectivamente.

El estudio de los equilibrios ácido-base constituye el fundamento para este tipo de valoraciones ácido-base o volumetrías de neutralización.

Los ácidos se determinan titulándolos con una solución estándar de alguna base fuerte:



Las bases se titulan con una solución estándar de ácido fuerte:



En las valoraciones ácido-base puede seguirse dicha reacción observando el pH en función del volumen de reactivo añadido, y esto puede estimarse mediante un indicador, que toma color diferente según la concentración de iones hidrógeno (H^+) en la disolución.

A partir del volumen de la disolución de ácido utilizada y de su normalidad, podemos calcular el número de equivalentes de base en la muestra desconocida. Si N_A y N_B son las normalidades de las disoluciones del ácido y de la base, y V_A y V_B los volúmenes de cada uno de ellos en el punto de neutralidad, entonces:

$$N_A V_A = N_B V_B$$

En donde:

$$N_A = \frac{\text{gramos de A}}{\text{Peso Molecular de A} * V_A}$$

Entonces se reemplaza:

$$\frac{\text{gramos de A}}{\text{Peso Molecular de A} * V_A} * V_A = N_B V_B$$

$$\frac{\text{gramos de A}}{\text{Peso Molecular de A}} = N_B V_B$$

$$N_B = \frac{\text{gramos de A}}{\text{Peso Molecular de A}} * V_B$$

Procedimiento:

La titulación se lleva a cabo añadiendo lentamente la solución patrón, previamente preparada, con la solución del analito hasta que la reacción se termina. En una titulación el punto de equivalencia se alcanza cuando la cantidad de titulante o valorante agregado es químicamente equivalente a la cantidad del analito presente en la muestra.

Requisitos fundamentales de un método volumétrico.

Para que el proceso sea susceptible a ser aplicado se debe cumplir con lo siguiente:

- La reacción debe ser sencilla.
- La reacción debe ser estequiométrica.
- La reacción debe ser rápida.
- La reacción debe ser completa.
- Debe disponerse de una solución patrón como reactivo valorante.
- Debe disponerse de un indicador que señale el punto final de la valoración.

Cuando se prevé que el analito se halla en baja concentración es conveniente añadir un exceso de solución patrón y después valorar el exceso de éste para determinar la cantidad de analito. Esta técnica se conoce como titulación retroceso.

Disolución patrón.

La solución patrón es aquella cuya concentración se conoce exactamente. Se puede preparar por dos métodos:

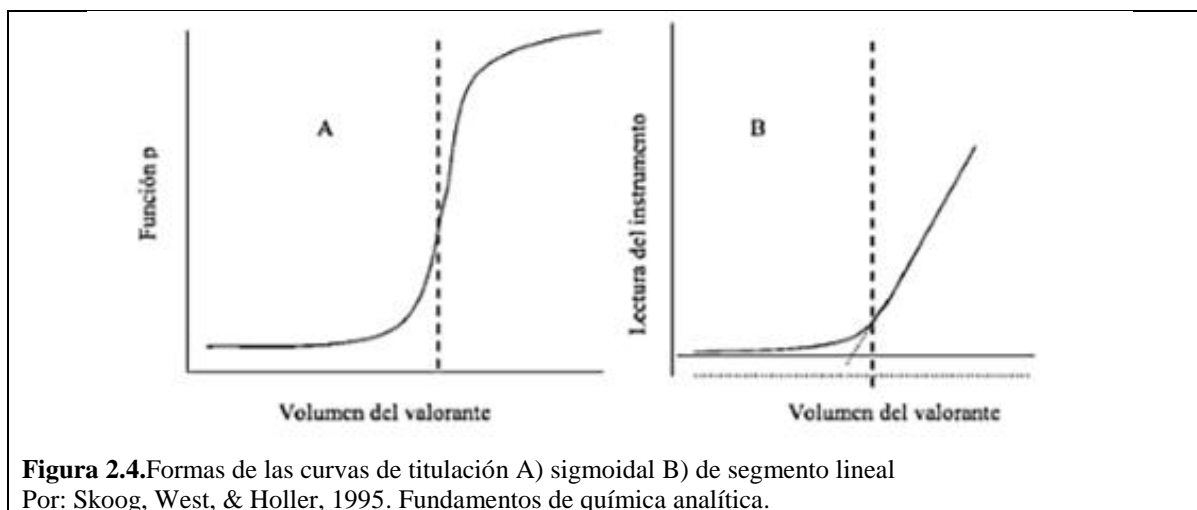
- Directo: Cuando se disuelve una cantidad exactamente pesada de la sustancia patrón de pureza conocida y se lleva a un volumen determinado en un matraz volumétrico. La concentración se calcula a partir del volumen y el peso conocido. El método se aplica a patrones primarios.
- Indirecto: Muchos compuestos no se consideran patrones primarios, por lo cual el patrón se pesa, disuelve, se lleva a un volumen determinado y se normaliza o valora frente a un patrón primario.

Curvas de valoración.

Una curva de valoración es una gráfica de la forma como varía una propiedad fisicoquímica de la solución o *función p*, en relación al volumen del agente valorante. Nos informa cómo varía la propiedad en el transcurso de la valoración y nos permite determinar con certeza el punto final de la valoración y otras características de la misma.

En los métodos volumétricos hay dos tipos de curvas de titulación:

- El primer tipo se conoce como curva sigmoidal. Las observaciones más importantes se confían a una zona pequeña, normalmente de ± 0.1 a ± 0.5 mL, alrededor del punto de equivalencia. Esta curva es apropiada para reacciones rápidas, y de puntos finales fáciles de definir.
- Otro tipo de curva es llamado curva de segmento lineal, donde las mediciones se hacen a ambos lados, pero lejos del punto de equivalencia. Este tipo de curva es apropiado para reacciones que sólo se completan en presencia de un exceso de reactivo o de analito. (Ver figura 2.4.)



En el eje vertical se coloca la lectura del instrumento, la cual es proporcional a la concentración del analito o del reactivo y en el eje horizontal se coloca el volumen añadido del valorante.

b.4. Microbiológicos:

Durante el proceso de elaboración, envasado, almacenamiento y distribución, los medicamentos son susceptibles a contaminaciones microbianas por bacterias, mohos y levaduras, la consecuencia de la contaminación microbiana es la pérdida de las características organolépticas, físicas y químicas iniciales. Esto representa un riesgo para la salud para los pacientes ya que les puede producir enfermedades.

Debido a esto todos los productos farmacéuticos deben ser sometidos a un control de calidad microbiológico que garantice las especificaciones establecidas por los organismos oficiales.

Las preparaciones farmacéuticas de aplicación tópica deben tener las siguientes especificaciones:

- Recuento de microorganismos aerobios totales (RTMA) ($\leq 10^2$ ufc /g o mL)
- Recuento de mohos y levaduras (RTCHL) ($\leq 10^1$ ufc /g o mL)
- Microorganismos específicos (Ausencia de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.) (USP30-NF25, 2007)

2.2.3. Gelificantes.

Son sustancias que forman soluciones coloidales, debido a que al entrar en contacto con otra, la hace más densa o viscosa. Las sustancias pertenecientes a este grupo son compuestos de alto peso molecular. Por lo general son las proteínas, como la gelatina, o hidratos de carbono complejos como las pectinas, almidones, alginatos y gomas. La mayoría son moléculas de cadena larga (polímeros) que se componen de cientos de unidades enlazadas llamadas monómeros.

Actualmente existe una serie de compuestos que consiguen gelificar o espesar una solución acuosa.

Tradicionalmente estos compuestos han sido utilizados en la industria farmacéutica debido a que existen un sin número de tipos de gelificantes de los cuales mencionaremos los más importantes:

- Polímeros naturales:
 - Exudados vegetales: goma arábica, goma tragacanto.
 - Extracto de semilla; pectina, almidón y derivados.
 - De procedencia marina: alginatos, agar-agar.
 - De origen animal: gelatina, caseína.
 - Extractos de hojas o flores: mucílago de malva, extracto de caléndula.
 - Hidrocoloides exocelulares: goma xanthan.
- Polímeros naturales modificados:
 - Derivados de éteres de celulosa: metil, etil celulosa.
 - Derivados de la goma guar: hidroxipropil-guar, carboximetil-hidroxipropil guar.
- Polímeros o copolímeros vinílicos:
 - Alcoholes vinílicos.
 - PVP (polivinilpirrolidona).
 - Polimetiléter.
 - Polivinilos cuaternarios.
- Polímeros carboxivinílico:
 - Carbomer o carbopol.
- Polímeros acrílicos:
 - Acrilato de metilo.
 - Acrilato de etilo.
 - Ácido carboxipoliacrílico.
 - Poliacrilamida.
 - Interpolímero acrílico.
 - Copolímero acrílico.
- Anhídrido salicílico pirogénico y precipitado:
 - Dióxido de titanio.
 - Óxido de aluminio pirogénico.
 - Óxido de titanio pirogénico.
 - Sílice precipitada.
- Silicatos alcalinotérreos:
 - Bentonita.
 - Veegum.

Tabla 2.2. Características generales de algunos gelificantes empleados.

Gelificante		Concentración	Aspecto/observaciones de los
Nombre común	Nombre comercial	habitual (%)	geles
Carbómeros	Carbomer 940	0.5-3	Transparente
	Ultrex 21		Transparente
Poliacrilatos de glicerina	Hispagel 200	20-30	Transparente, incompatibles con tensoactivos catiónicos, tetracaína y altas concentraciones de extractos vegetales
Alquil acrilatos reticulados	Pemulen TR1	0.3-1	Sensible a sales y cationes
Poliacrilamidas	Simugel 600	0.5-5	
Polímero acrílico	Sepigel 305	2-3	Transparente u opaco (según la concentración y el tipo de formulación)
Sílice	Sylodent	1-10	Formulación de geles dentífricos
Metil celulosa	Methocel A	0.5-4	Temperatura no afecta
Goma Guar	Jaguar HP 60	0.5-3	Usando como solvente agua, el gel es transparente; con solventes orgánicos se incrementa la transparencia. Insensibles a electrolitos

Nota: (López, 2007)

2.2.3.1. Carbomer.

Es un gelificante sintético formado por polímeros del ácido acrílico de alto peso molecular. Deben la mayor parte de sus propiedades, a los grupos carboxílicos contenidos en sus macromoléculas.

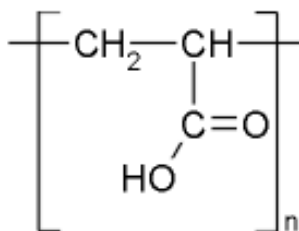


Figura 2.5. Estructura química del polímero del ácido acrílico

El carbomer es un importante agente espesante y gelificante, además de actuar como estabilizador de emulsiones y suspensiones. Se lo conoce también por sus nombres químicos: polímero

carboxivinílico o carboxipolimetilen y su nombre comercial es Carbopol y existen varios tipos de carbomer en el mercado entre los más comunes están el Carbomer 940, Carbomer 934, Carbomer 941 y el Carbomer ultrex.

2.2.3.1. Características.

Polvo blanco, ligero, higroscópico, de olor ligeramente acético, de carácter ácido, con un alto poder gelificante debido a que aumenta de tamaño tras dispersarse en el agua o en otros disolventes polares y para luego ser neutralizado con una base, de ahí que se emplee para la formación de geles.

2.2.3.2. Características de los geles elaborados con carbomer.

Los geles de carbomer son los que tienen la mejor consistencia y transparencia, su grado de adhesividad, dependerá del polímero utilizado. Estas resinas, pueden gelificar en medio acuoso, hidroalcohólico y con distintos solventes orgánicos. La estructura molecular del carbomer posee un alto porcentaje de grupos de ácido carboxílico que permiten a las resinas que se hinchen con el agua, desarrollando una alta viscosidad.

Según el tipo de carbomer que utilicemos, tendremos o no que adicionar un humectante (glicerina, sorbitol), para evitar la formación de agregados del polímero que retrasaría el desarrollo del gel. Son de naturaleza aniónica y estables a un pH de 6 a 11. Admiten la incorporación de alcohol en función de la amina utilizada en la neutralización, aproximadamente hasta un 25 % como máximo. La viscosidad no se ve influenciada por la temperatura, de manera que los geles pueden calentarse sin que se alteren sus propiedades reológicas, pero si existe una disminución de la viscosidad por la adición de electrolitos fuertes.

Las concentraciones en las que se utilizan son generalmente menores al 1%, sin embargo se puede aumentar su cantidad según la necesidad del formulador. De modo que la viscosidad del gel dependerá del porcentaje utilizado. Así sucede en el caso de los geles de Carbomer, en los cuales la consistencia del gel cambia según la cantidad usada.

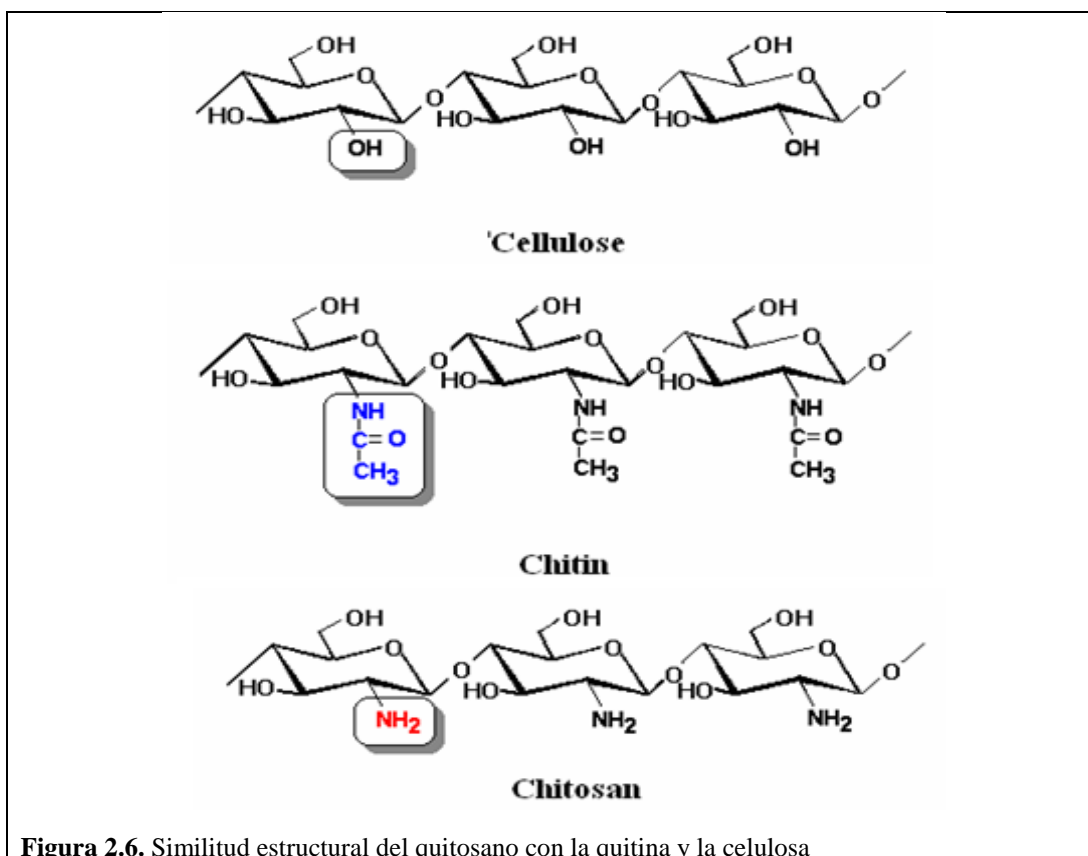
Porcentaje	Descripción del gel
0.2	fluida
0.5	semifluida
1	media
1.5	media–alta
2	alta

Este polímero es resistente al ataque bacteriano, pero no soporta el crecimiento de mohos; por lo que para su conservación se requieren componentes en la formulación para que contrarresten su crecimiento.

2.2.4. Quitosano.

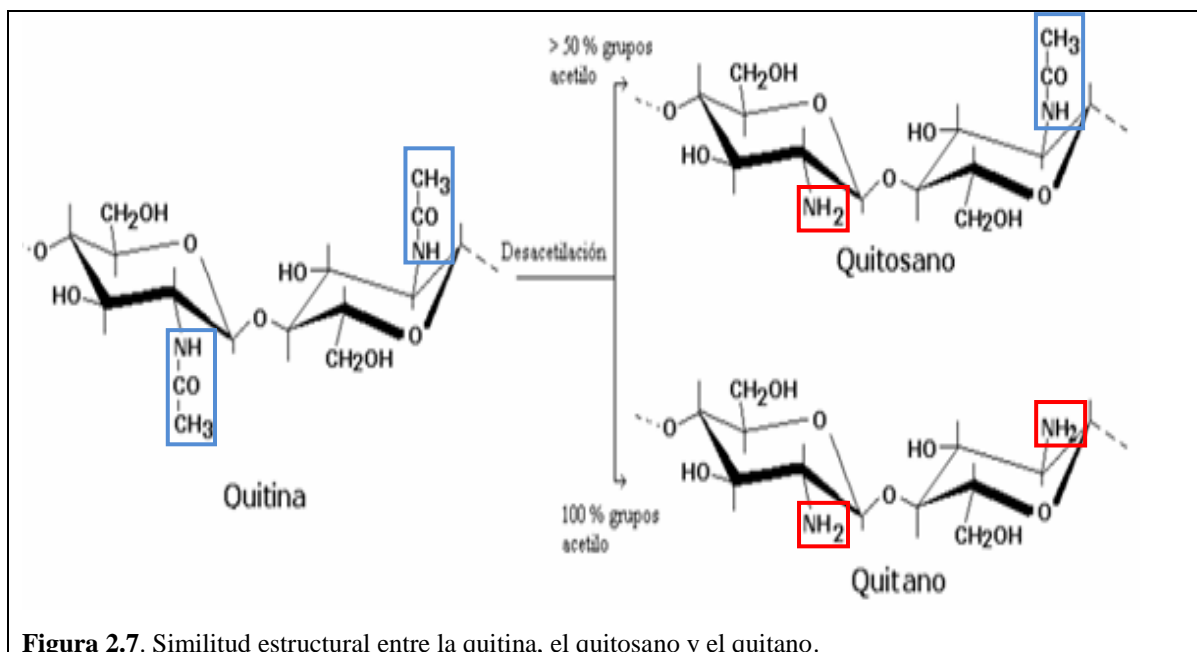
La quitina (β -(1,4)-2-acetamido-2-deoxi-D-glucosa) es un polímero natural tipo polisacárido, considerado el más abundante después de la celulosa y derivado de la misma. La diferencia entre la quitina y la celulosa radica en el grupo funcional del carbono 2, el cual en la quitina es el grupo alcohol (-OH) y en la celulosa es el grupo acetamido (-NHCOCH₃), (Ver figura 2.6.)

El quitosano (β -(1,4)-2-amino-2-deoxi-D-glucosa), en cambio, es un biopolímero producto de la desacetilación de la quitina, y de igual manera, su diferencia se presenta en el carbono 2, donde encontramos el grupo amino (-NH₂), (Ver figura 2.6.)



El quitosano se puede encontrar de forma natural en las paredes celulares de algunas plantas y hongos (por ejemplo en el *Mucor rouxii*). Sin embargo, la fuente más importante de quitosano, lo constituye la quitina mediante un proceso de desacetilación química o enzimática.

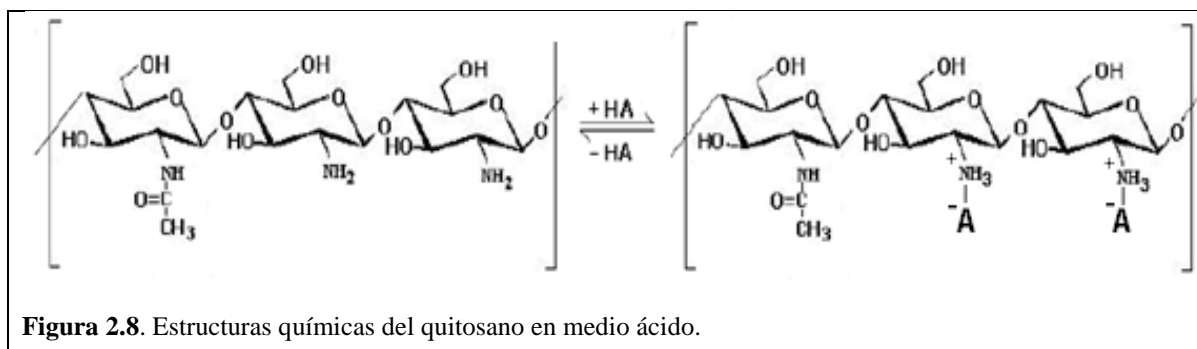
Se considera quitosano cuando la reacción de desacetilación elimine al menos un 50% de sus grupos acetilo y cuando el grado de desacetilación alcanza el 100 %, el polímero se conoce como *quitano* y por esta razón, dependiendo de las condiciones de reacción, se obtienen quitosanos de diferentes pesos moleculares y grados de desacetilación, estas variables los hacen útiles en diversas aplicaciones. (Ver figura 2.7.)



2.2.4.1 Propiedades.

Las principales propiedades físico-químicas del quitosano que determinan sus propiedades funcionales son: su grado de desacetilación y su peso molecular promedio, aunque la cristalinidad, el contenido de agua, cenizas y proteínas también son características físico-químicas a considerar para la aplicación de un quitosano específico.

El porcentaje de grupos amino que quedan libres en la molécula de quitosano es lo que se denomina grado de desacetilación y está estrechamente vinculado con su solubilidad. Como consecuencia de la hidrólisis del grupo N-acetilo, aumenta la capacidad hidrofílica del quitosano y pasa a ser soluble en soluciones ácidas diluidas (acético, fórmico, clorhídrico, entre otros) ya que el pKa del grupo amino del quitosano es de 6,5. La protonación de los grupos amino del quitosano en medio ácido le confiere un carácter altamente reactivo. (Ver figura 2.8.)



El quitosano es biodegradable, biocompatible y no es tóxico. Debido a su alto peso molecular y a su estructura lineal no ramificada, el quitosano es un potente agente gelificante en medio ácido y se

comporta como un material pseudoplástico, con viscosidad dependiente de la agitación. La viscosidad de las soluciones de quitosano aumenta al incrementar la concentración de éste, mientras que disminuye al elevarla temperatura y el grado de desacetilación del producto. Es insoluble a pH alcalino y neutro, siendo soluble sólo en ácidos, sobre todo en ácidos orgánicos, presentando solubilidad limitada en ácidos inorgánicos

2.2.4.2. Aplicaciones.

El quitosano presenta un potencial e interesante valor económico, debido a sus versátiles actividades biológicas y aplicaciones químicas.

Las principales aplicaciones que tiene actualmente el quitosano son:

a) Farmacéutica: los usos que tiene el quitosano en el campo farmacéutico son:

- Microencapsular diferentes principios activos.
- Elaborar sistemas de liberación prolongada en comprimidos y tabletas.
- Liberación de fármacos debido a la formación de películas por ser un polímero bioadhesivo.
- Desintegrante y diluyente en comprimidos y tabletas por compresión directa.
- Aglutinante en la manufactura por granulación húmeda.
- Sistemas de liberación controlada de vacunas.
- Mejorar la absorción en la administración nasal.
- Aumenta la resistencia pre-corneal de las formulaciones oftálmicas.
- En la terapia genética.
- En la liberación controlada de principios activos por su habilidad de formar geles.
- Excipiente farmacéutico, como emulsificante y espesante de formas farmacéuticas semisólidas.

b) Agricultura: se centra en mejorar los rendimientos agronómicos por medio de varios mecanismos. Entre los más comunes tenemos:

- Recubrimiento de semillas con películas de quitosano para su conservación durante el almacenamiento.
- Adicionalmente el quitosano se utiliza como recubrimiento protector de frutas y hortalizas.
- Liberación controlada de agroquímicos (fertilizantes).
- Agente bactericida y fungicida para la protección de plántulas (inicio de las plantaciones).

c) Medicina: el quitosano se utiliza para:

- Acelerar la cicatrización de heridas, debido a que es biocompatible, biodegradable y es un biopolímero no tóxico.

- Producción de gasas y vendajes tratados con quitosano, debido a que no produce reacciones alérgicas
- Cremas bactericidas para el tratamiento de quemaduras.
- Por su capacidad de intercambio iónico, el quitosano disminuye apreciablemente el nivel de colesterol de la sangre de modo similar a como lo hace la colestiramina.

d) Tratamiento de aguas: es una de las áreas más importantes debido a que el quitosano y la quitina son sustancias ambientalmente amigables. Entre los principales usos que tienen en la actualidad estos biomateriales, y algunos de sus derivados, son:

- Coagulante primario para aguas residuales de alta turbidez y alta alcalinidad.
- Floculante para la remoción de partículas coloidales sólidas y aceites de pescado.
- Captura de metales pesados y pesticidas en soluciones acuosas. Algunos copolímeros de injerto del quitosano muestran alta efectividad para remover metales pesados, especialmente los derivados de ácidos alquenodiólicos.

e) Cosméticos: es amplia la aplicación de este biopolímero en este campo. Se mencionan las más conocidas:

- Fabricación de cápsulas para adelgazar,
- Aditivo bactericida en jabones, champús, cremas de afeitar, cremas para la piel, pasta dental, etc.
- Sus aplicaciones en el cuidado de la piel y del cabello son consecuencia de su excelente propiedad humectante y de su carácter catiónico.
- Agente hidratante para la piel debido a que sus geles pueden suministrar agua y evitar la sequedad. Además, el quitosano forma una película que ayuda a dosificar otros principios activos.
- Sirve para eliminar la placa bacteriana

f) Alimentos: al poseer actividad antimicrobiana, se lo emplea para:

- Extender el tiempo de preservación de los alimentos.
- Recuperar materiales sólidos en residuos, así como proteínas y grasa del suero de quesos.
- Purificación de agua de consumo.
- Aditivo ya sea como espesante, gelificante y estabilizador de emulsiones.
- Agente preservante.

g) Biotecnología: las aplicaciones del quitosano en este campo, son especialmente como soporte para la inmovilización de enzimas sensibles a un sustrato específico. Algunos ejemplos son:

- Sensor para glucosa en sangre humana, basado en la inmovilización de la enzima glucosa oxidasa sobre quitosano, usando adicionalmente azul de Prusia.
- Sensor para la detección de fenoles en aguas de desecho en plantas industriales, basado en la inmovilización de la enzima tirosina.
- Sensores basados en la inmovilización de nano partículas especialmente ordenadas.

h) Industria textil: se ha aplicado para:

- Aumentar la solidez de las tinturas.
- Aumentar la resistencia de las fibras.
- Dar propiedades antiestáticas a las fibras sintéticas.

i) Industria papelera: la utilización del quitosano en la industria papelera permite:

- Fabricar papel con mayor resistencia en seco y en húmedo.
- Una superficie más suave que facilita la impresión.

2.2.5. Farmacología dermatológica.

La farmacología dermatológica se ocupa del estudio de la aplicación de los fármacos a la piel para el tratamiento de las enfermedades que la afectan, pero la utilización de fármacos sobre la superficie cutánea persigue otros fines:

a) tratar enfermedades que afectan otros órganos o sistemas (sistemas transdérmicos).

b) mantenerlas condiciones funcionales y estéticas de la piel, y

c) proteger la de los agentes físicos (radiación solar, sobre todo).

Debido a esto es importante el estudio de la aplicación tópica de fármacos para el tratamiento de enfermedades cutáneas.

La actividad terapéutica de cualquier preparado dermatológico depende de la interacción de tres factores: la piel, el vehículo y el fármaco o principio activo

2.2.5.1. La piel.

La piel es el órgano más grande y más complejo del cuerpo humano y tiene importantes funciones entre las que se encuentran:

1. Actuar como barrera protectora frente a la agresión externa, concediéndonos protección frente a agentes físicos, químicos y microorganismos.
2. Ayudar a la regulación de la temperatura corporal.
3. Permitir tener sensibilidad ya que en ella se localiza el sentido del tacto, además tiene funciones metabólicas, como en la producción de vitamina D.

La piel está constituido por tres capas bien diferenciadas: la epidermis, la dermis y la hipodermis. (Ver figura 2.9)

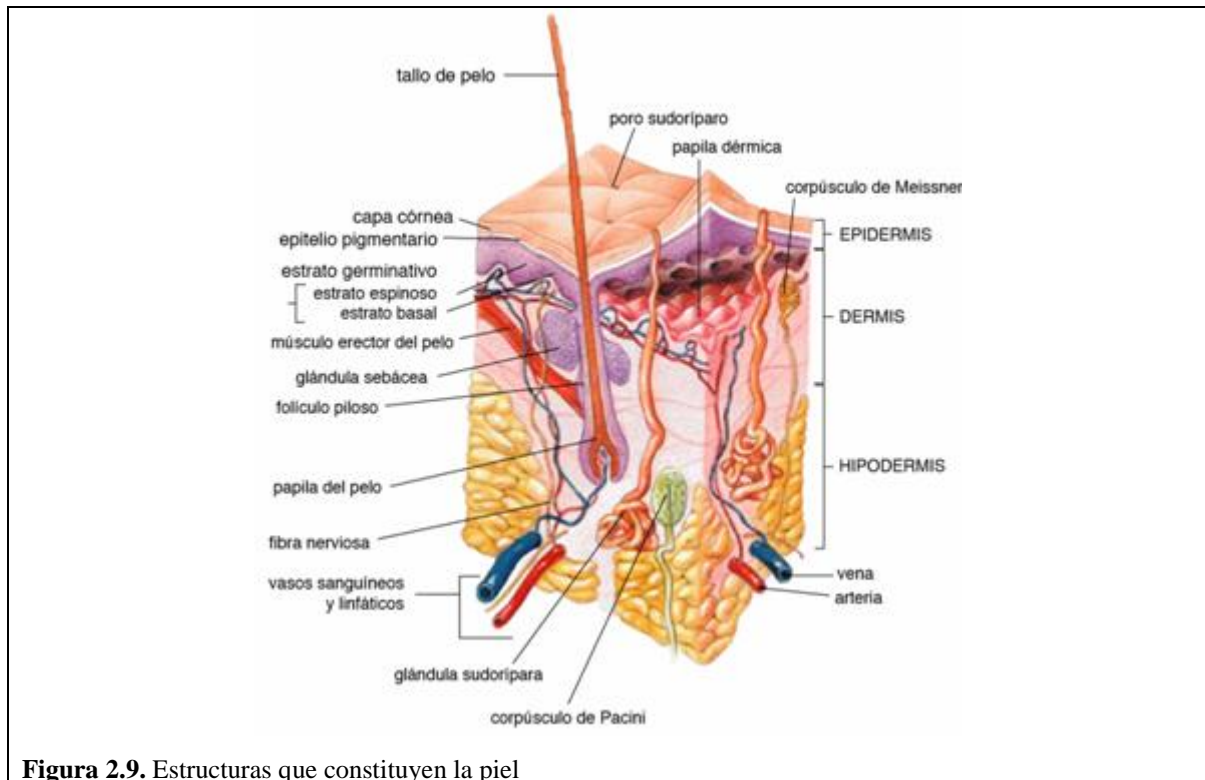


Figura 2.9. Estructuras que constituyen la piel

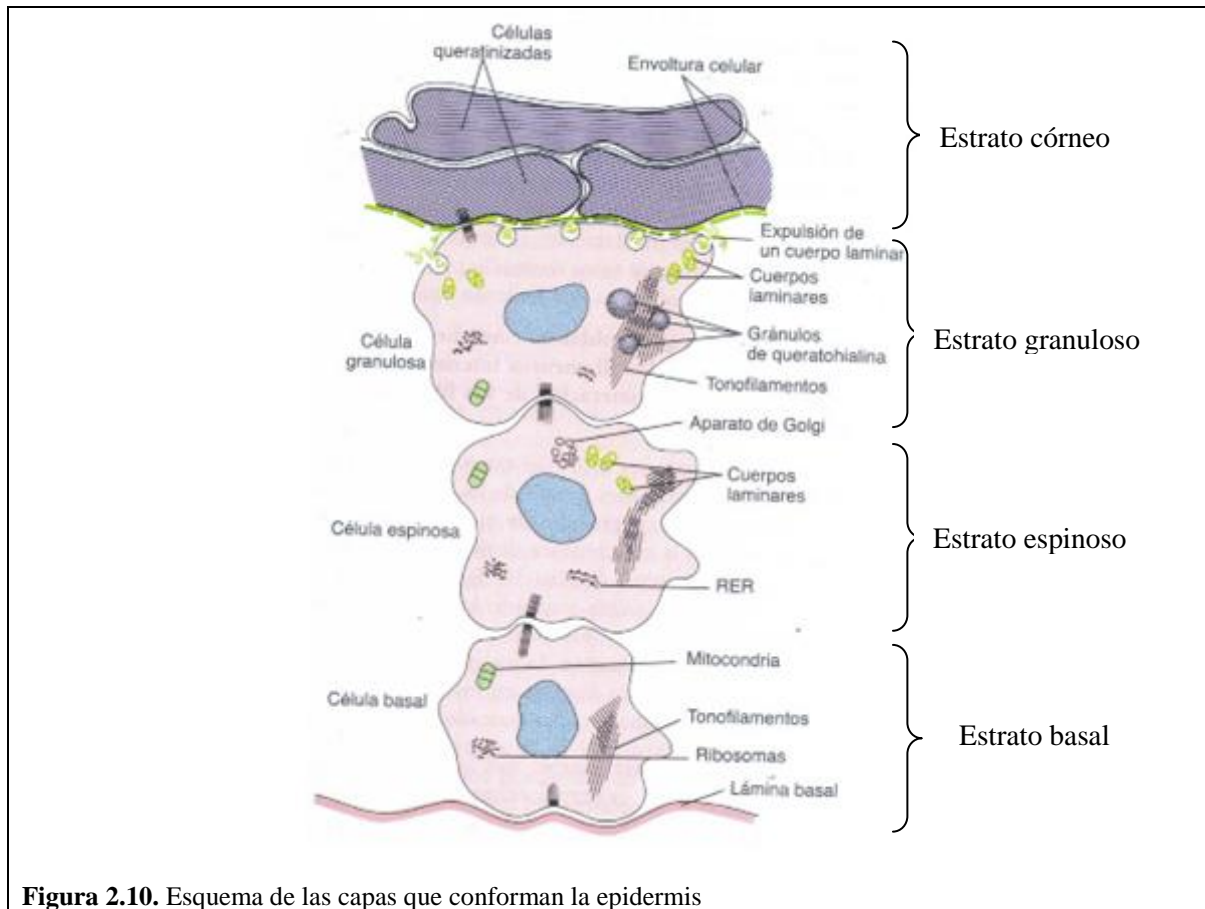
La epidermis.

Capa avascular de unas 200-500 μ de espesor, en esta capa las células se hallan poliestratificadas y separadas de la dermis por la membrana basal.

Se distinguen, desde dentro hacia fuera, las siguientes capas:

- *estrato basal o germinal*, constituido por una sola fila de células que descansa sobre la lámina basal, éstas células son de forma cuboidea o cilíndrica. En esta capa se produce mucha mitosis, lo cual origina nuevas células que van ascendiendo hacia la capa superior.
- *estrato espinoso o cuerpo mucoso de Malpighi*, estas células son poliédricas, se hallan dispuestas en varias capas, y se aplanan conforme avanzan hacia la superficie, son mitóticamente activas.
- el *estrato granuloso*, presenta de 3 a 5 capas de células aplanadas. Los queratinocitos, células presentes en este estrato, contienen gránulos de queratohialina que no presentan membrana limitante, estos gránulos contienen proteínas ricas en histidina y cistina. Hay otro tipo de gránulos, los gránulos lamelares, que contienen glicosaminoglicanos y fosfolípidos. Estas sustancias son liberadas al espacio intercelular, formando el cemento intercelular.
- el *estrato córneo*, compuesto a su vez por dos capas, el *estrato lúcido* y la *capa córnea*, constituida por células queratinizadas sin núcleo. Las células más cercanas a la superficie

de la piel carecen de desmosomas y se desprenden o descaman, en cambio las más profundas todavía poseen desmosomas.(Bravo, 2007)



La superficie del estrato córneo está cubierta por una película ácida (con un pH que varía entre 4.0 y 6.5, según el área ensayada) compuesta por lípidos emulsificados. (Gennaro, 2003)

En la epidermis se encuentran, además, otros elementos: los melanocitos, localizados entre las células del estrato basal, productores de melanina, pigmento que protege el material genético de la radiación UV; las células de Langerhans o células dendríticas, localizadas en toda la epidermis, pero predominan en el estrato espinoso, relacionadas con el sistema inmunitario y las células de Merkel, ubicadas en la capa basal de la epidermis, y abundan en la punta de los dedos de las manos y están asociadas a fibras nerviosas amielínicas. (Flores, 1998)

La dermis.

La dermis está constituida por tejido conectivo formado por la sustancia fundamental, fibras de colágeno y elastina en las que se encuentran los fibroblastos, vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, donde se ubican, además, las porciones profundas de los anejos cutáneos (complejos pilosebáceos, uñas y glándulas sudoríparas).

La sustancia fundamental está compuesta por glucosaminoglicanos, ácido hialurónico, condroitinsulfato y dermatansulfato, que embeben gran cantidad de agua formando un gel. Los elementos celulares de la dermis son los fibroblastos, mastocitos (células cabadas) y células fagocíticas (macrófagos, histiocitos). La dermis constituye el sostén de la epidermis. Puede dividirse en dos capas, papilar y reticular. La dermis papilar es la capa más superficial, limita superiormente con la epidermis y rodea a los anejos cutáneos. La dermis reticular es la capa más profunda, está formada por haces de fibras de colágeno más gruesos que los de la dermis papilar y limita inferiormente con el tejido celular subcutáneo denominado también hipodermis.(Serna, Vitales, López, & Molina, 2002)

La hipodermis.

Es el tejido subcutáneo que se localiza por debajo de la capa reticular de la dermis. No es parte de la piel, sino que aparece como una extensión profunda de la dermis. Es un tejido conjuntivo conformado principalmente por células adiposas.

La densidad y disposición de la capa subcutánea determina la movilidad de la piel. La hipodermis permite el aislamiento térmico del cuerpo, donde las células adiposas tienden a acumularse y se forman almohadillas de grasa por ello se le denomina panículo adiposo. En el abdomen, esta capa puede alcanzar un espesor de 3 cm o más, en cambio en los párpados, pené y escroto la capa subcutánea está libre de grasa.

2.2.5.2. Formas Farmacéuticas y vehículos usados en dermatología tópica.

El tratamiento tópico es aquel que se aplica directamente sobre la piel. Cualquier medicamento para el tratamiento tópico está constituido por dos componentes: el principio activo y los excipientes. Los dos son igualmente importantes. Por lo general el excipiente se escoge en función del grado de humedad e inflamación de la lesión, mientras que la enfermedad determina el principio activo. De hecho, utilizar un principio activo adecuado en un excipiente erróneo no solamente puede no ser útil sino que puede llegar a ser contraproducente y, por el contrario, en ocasiones la aplicación del excipiente adecuado puede por sí solo mejorar una enfermedad cutánea.

Existe un sin número de formas farmacéuticas dermatológicas usadas para: proteger y evitar las influencias externas nocivas, o bien para tratar cualquier tipo de dermatosis por la aplicación de principios activos. (Ver tabla 2.3.)

Tabla 2.3. Formas farmacéuticas dermatológicas.

Estado físico	Forma farmacéutica
sólidos	Polvos jabones Geles ungüentos Cremas
semisólidos	pomadas Pastas emulsiones champús lociones
líquidos	soluciones tinturas

Nota: Adaptado de (Flores, 1998)

Existen varios vehículos usados en la elaboración de las formas farmacéuticas tópicas (ver tabla 2.4.)

Tabla 2.4. Vehículos más utilizados en la farmacología dermatológica.

Estado físico	Tipo	Clase	Ejemplos
sólidos	polvos	polvos inorgánicos polvos orgánicos	silicato de aluminio y magnesio, bentonita, calamina, talco, dióxido de titanio, óxido de zinc. almidón, estearato de zinc.
semisólidos	gelificantes		goma tragacanto, goma arábica, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboxipolimetileno.
	bases grasas	grasas fluidas y aceites ceras fluidas grasas untuosas grasas sólidas grasas minerales	aceite de: almendras, ricino, maíz, oliva, enebro, sésamo, coco, girasol, linaza y algodón. ésteres de alcoholes grasos (alcohol estearílico y alcohol cetílico). manteca de cerdo, lanolina. manteca de cacao, cera de abejas. parafina líquida, polietilenglicol, vaselina, plastibase, cetopolietilenglicol, parafina sólida.
líquidos			agua, glicerol, etanol, propilenglicol, otros líquidos: éter y sorbitol.

Nota: Adaptado de (Flores, 1998)

2.2.5.3. Acciones farmacológicas.

Las acciones farmacológicas que se pueden conseguir con la aplicación de preparados dermatológicos son:

- ***Efecto emoliente:***

Es el ablandamiento de la piel o el ablandamiento de la materia orgánica de desecho, para ser eliminado más fácilmente.

- ***Efecto astringente:***

Es la precipitación de las proteínas de las células superficiales, sin que estas mueran. Como consecuencia disminuye la permeabilidad de la célula. También producen constricción del tejido y los vasos, dando sensación de anestesia.

- ***Efecto queratoplástico:***

Es la restauración y el incremento del espesor de la capa córnea. No parece, sin embargo, que existan preparados que produzcan este efecto. En todo caso habría fármacos que, indirectamente, al actuar contra las infecciones, pueden facilitar los mecanismos fisiológicos reparadores como la normalización de la queratinización.

- ***Efecto queratolítico:***

Es la descamación del estrato córneo y reblandecimiento de la queratina. Dentro de la acción queratolítica se incluye el denominado «pelado» químico para el tratamiento del envejecimiento cutáneo.

- ***Efecto cáustico:***

Se produce la destrucción de los tejidos en el sitio de la aplicación, se usa para tratar verrugas y para remover hiperqueratosis.

- ***Efecto rubefaciente:***

Lo poseen determinados productos que colocados sobre la piel provocan una vasodilatación intensa, de la cual pueden derivarse efectos analgésicos o antialopécicos.

- ***Efecto depilatorio:***

Es la ruptura de los enlaces disulfuro de las moléculas de cisteína, en la parte imperfectamente queratinizada del folículo.

- ***Efecto protector:***

Es el aislamiento de la piel para evitar estímulos irritantes sobre la misma. Es el caso de los protectores solares que absorben o reflejan la radiación ultravioleta.

- ***Efecto pigmentante:***

Son los que pigmentan la piel y se obtiene por dos vías: mediante productos que reaccionan con la queratina y proporcionan un color parduzco y los que incrementan la existencia de melanina en la piel.

- **Efecto despigmentante:**

Son los que producen despigmentación de la piel debido a que interfieren en la biosíntesis de la melanina.

- **Efecto hidratante:**

Se consigue de modo transitorio mediante preparados que evitan la evaporación o con principios que retienen agua sobre la superficie cutánea.

2.2.6. Queratolíticos.

Un agente queratolítico es aquel que produce disolución de la capa córnea de la piel, lo cual podría resultar perjudicial, por lo que más correcto es llamarlos exfoliantes, y son los que producen el reblandecimiento de la queratina y la dehiscencia de las capas celulares del estrato córneo.

En concentraciones bajas, la mayoría de los queratolíticos actúan como humectantes o hidratantes. Se usan en el tratamiento local de las hiperqueratosis (callosidades, verrugas, psoriasis, infecciones de hongos para facilitar el acceso de los fármacos). Son queratolíticos el ácido salicílico, el ácido glicólico, el ácido láctico. (Ver figura 2.6.)

Tabla 2.5. Características de algunos agentes queratolíticos

Agente queratolítico	Dosificación	Indicaciones	Efectos adversos
α-hidroxiácidos	2-20% como agentes	Fotoenvejecimiento,	Aumento de la
- Ácido glicólico	no exfoliante	descamación.	fotosensibilidad
	> 20% como agente	hiperqueratosis,	
	keratolítico	acné,	
		hiperpigmentación	
- Ácido láctico	5-12 %	Ictiosis, xerosis,	Riesgo hipotético de
		eccema,	acidosis metabólica.
		fotoenvejecimiento.	
Ácido salicílico	< 2% exfoliante,	Hiperqueratosis,	Salicilismo (cefalea,
	2-3% callos y	descamación	somnolencia y acúfenos),
	verrugas.		dosis tópica máxima 2g/14
			h
Urea	10-40%	Xerosis, prurito,	Algunos pacientes refieren
		hiperqueratosis,	ardor; aumenta la
		psoriasis, eccema,	absorción de otros agentes
		ictiosis	tópicos.
Propilenglicol	40-60%	Ictiosis,	Aumento de la absorción
		hiperqueratosis,	de otros agentes tópicos;
		psoriasis.	posibles efectos en el
			sistema nervioso central

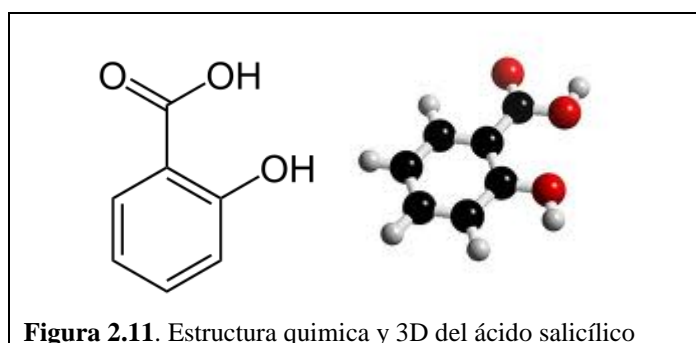
Nota: (Fitzpatrick, 2009)

2.2.7. Ácido salicílico.

El ácido salicílico es un beta-hidroxiácido (ácido 2-hidroxibenzoico) (ver figura 2.11), que recibe su nombre de *Salix*, denominación latina del sauce de cuya corteza fue aislado por primera vez.

Compuesto, ampliamente empleado en dermatología, por su propiedad queratolítica al tener la capacidad de promover la descamación epidérmica, usado por ello para contrarrestar las imperfecciones de la piel joven y grasa.

Además tienen propiedades antimicrobianas, debido a que a más de ser exfoliante evita la contaminación por bacterias y hongos oportunistas, por lo tanto es utilizado en el tratamiento del acné.



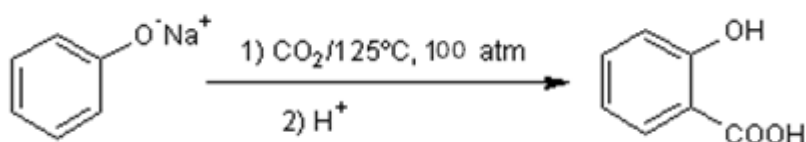
2.2.7.1. Propiedades físico-químicas.

A continuación se describen las propiedades físico-químicas del ácido salicílico.

- | | |
|----------------------------|---|
| • Otros nombres | Ácido o-hidroxibenzoico; ácido 2-hidroxibenzoico; ácido ortohidroxibenzoico. |
| • Fórmula Molecular | $C_7H_6O_3$ |
| • Estado físico | Sólido. |
| • Apariencia | Polvo cristalino fino y blanco. |
| • Olor | Ligero olor férreo. |
| • pH | 2.4 (solución saturada a 20°C). |
| • T de ebullición | 211°C a 20 mm Hg (se descompone). |
| • T de fusión | 157-159 °C. |
| • Densidad | 1.443 Kg/L a 20°C. |
| • Masa molar | 138,12 g/mol. |
| • pKa | 2,98. |
| • Presión de vapor | 1.0 mm Hg a 114°C. |
| • Densidad de vapor | 4.77. |
| • Solubilidad | Ligeramente soluble en agua (0.2 g por 100 ml de agua a 20°C), soluble en alcohol etílico y éter etílico. |

2.2.7.2. Síntesis.

Principalmente por el procedimiento de Kolbe-Schmidt a partir del fenolato de sodio, en el cual el CO_2 reacciona con fenolato de sodio, bajo presión y a una temperatura aproximada de 125°C , para formar salicilato de sodio, a lo que sigue un tratamiento de ácido mineral.



2.2.7.3. Mecanismo de acción.

Aunque durante mucho tiempo se propuso que a bajas concentraciones poseía un efecto queratoplástico, no se ha podido comprobar este efecto y su acción fundamental es queratolítica, acción que consiste en reducir el espesor de la capa córnea de la piel por medio de dos mecanismos: el primero desintegra la molécula de queratina por separación de las uniones del emparrillado característico de esta proteína (Velasco, 1993), dejando por tanto, que se desprenda la queratina; y la descamación de capa córnea, reduciendo su tamaño, esto gracias a la ruptura de los desmosomas, presentes en esta capa produciendo un efecto exfoliante.

2.2.7.4. Características dermatológicas.

El ácido salicílico actúa como queratolítico, en concentraciones del 2 al 10%, se utiliza en forma de ungüento con vaselina u otros excipientes grasos. También puede asociarse a corticoides (facilitando su penetración), antralinas y otros queratolíticos. Las concentraciones más usuales son de 2 a 3 %. A concentraciones superiores al 15 % puede provocar quemaduras necróticas (efectos en las verrugas por ejemplo del 15% al 20%). Es por ello que se emplea sobre todo en el tratamiento de las queratodermias palmoplantares, en el acné, en las ictiosis y en la psoriasis.

2.2.7.5. Farmacocinética y farmacodinamia.

Se absorbe a través de la piel y se recupera en la orina el 2-30 % de lo administrado tópicamente, dependiendo de la dosis y del pH de la orina.

El ácido salicílico es rápidamente absorbido a través de la piel y excretado lentamente en la orina. Tras una aplicación cutánea única de pomada de ácido salicílico al 5% durante 12 horas sin oclusión, se absorbió sistémicamente aproximadamente el 1,5% de la dosis aplicada. La media del máximo nivel plasmático del ácido salicílico fue 0,0066 mmol/l. Las reacciones tóxicas sistémicas al ácido salicílico se asocian generalmente con unos niveles plasmáticos más altos (2,17 a 2,90 mmol/l).

Tras la aplicación cutánea única (12 horas) de una formulación en pomada de ácido salicílico al 5% a pacientes con psoriasis, se recuperó en la orina y heces aproximadamente el 1,11% de la dosis

administrada, durante un periodo de recogida de 5 días. Tras esta misma aplicación, la semivida eficaz del ácido salicílico es de 2,8 horas.

2.2.7.6. Efectos adversos.

El ácido salicílico tópico puede provocar efectos secundarios como: irritación de la piel, sensación molesta o dolorosa de picor y quemazón en el lugar donde se aplicó.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves como: mareos, cansancio, dolor de cabeza, respiración acelerada, tintineo o zumbido en los oídos, pérdida de la audición, náuseas, vómitos y diarrea.

2.2.7.7. Usos.

Además de ser queratolítico el ácido salicílico tienen otros efectos.

- **Antiinflamatorio.**

Por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Los beta-hidroxiácidos como el ácido salicílico poseen propiedades similares a los alfa-hidroxiácidos, y se pueden utilizar para calmar el dolor en cicatrices de acné, hiperqueratosis, discromías y fotoenvejecimiento.

- **Tratamiento del acné.**

El ácido salicílico es liposoluble, propiedad que le permite mezclarse con las grasas existentes en la epidermis y con el material sebáceo que se encuentre estancado en los folículos. Al introducirse en estas zonas lípidicas, provoca la exfoliación y descamación tanto de la superficie de la piel como del interior del poro. Resulta así eficaz en el tratamiento del acné, gracias a su efecto seborregulador.

- **Tratamiento de las tiñas.**

Colabora a la penetración de los fármacos antimicóticos tópicos al eliminar la capa córnea, nutriente de levaduras y dermatofitos, por ello es usado en el tratamiento de la *tinea pedis* (pie de atleta) y la *tinea capitis* (tiña del cuero cabelludo).

- **Otros usos.**

Se emplea en el tratamiento de las queratodermias palmoplantares, en la ictiosis, en la psoriasis, verrugas, en la caspa, la seborrea, y además actúa como fotoprotector porque es un filtro químico debido al anillo bencénico que transforma los rayos UVB en UVA.

2.2.8. Estabilidad.

Se define como la extensión o el tiempo durante el cual un producto mantiene las mismas propiedades y características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas, dentro de límites específicos, desde el momento de su fabricación hasta el momento de su uso.

2.2.4.1. Inestabilidad de los medicamentos.

La inestabilidad de un medicamento se produce cuando se altera las propiedades físicas, químicas y microbiológicas del mismo, evidenciándose de la siguiente manera:

- La inestabilidad física se produce cuando se altera las propiedades físicas del medicamento, como por ejemplo la separación de fases.
- La inestabilidad química se debe a reacciones químicas que se producen en el fármaco, como por ejemplo la hidrólisis.
- La inestabilidad microbiológica es causada por la presencia de microorganismos en la forma farmacéutica.

2.2.8.2. Factores que afectan la estabilidad de los medicamentos.

Entre las principales causas para que un medicamento se vuelva inestable están las siguientes:

- **pH.-** La velocidad de degradación de muchas drogas está estrechamente relacionada con el pH; quizá es el factor más importante a tener en cuenta para asegurar la máxima estabilidad de un fármaco. Algunos fármacos pueden ser estables a un pH determinado, pero en contacto con regiones del organismo de diferente pH pueden descomponerse; de modo que es preciso elegir un pH adecuado para el organismo y que a la vez asegure una adecuada estabilidad del producto.
- **Temperatura.-** Esta es una de las principales causas de alteración del medicamento ya que las reacciones de degradación del medicamento se incrementan al aumentar la temperatura. De manera general, por cada 10°C de incremento de temperatura, la velocidad de reacción se duplica, esto depende del orden de reacción. También existen reacciones en que la temperatura no acelera la velocidad de reacción del principio activo; así en reacciones fotolíticas donde la energía de activación es muy baja, aproximadamente de 5 Kcal/mol y en reacciones pirrolíticas, las cuales tienen una energía de activación muy alta: aproximadamente de 50 Kcal/mol, este tipo de reacciones no se aplica en los productos farmacéuticos.
- **Catálisis.-** En la mayoría de las ocasiones se produce la catálisis por la presencia de metales pesados. Estas trazas de metales puede tener su origen en: la misma droga, el solvente o el excipiente.

- **Humedad.-** Es un factor que se puede encontrar tanto en la formulación del medicamento, como en el almacenaje del mismo, por ejemplo humedad de materia prima, humedad ambiental, o en bodegas de almacenamiento. La principal consecuencia es una reacción de hidrólisis.
- **Oxígeno y otros gases.-** El oxígeno al estar en contacto con el fármaco, puede producir reacciones de oxidación degradando de esta manera a los compuestos de la formulación, el CO₂ en contacto con un medicamento puede causar alteraciones en el pH del mismo.
- **Radiaciones.-** Un principio activo expuesto a radiaciones puede causar reacciones fotolíticas generando productos de degradación los cuales puede catalizar otros procesos secundarios, como son oxidación o polimerización.
- **Incompatibilidades.-** Generalmente las incompatibilidades son entre principio activo y excipiente, aunque también se puede dar entre principio activo, excipientes y el material de envase, el resultado de estas incompatibilidades puede ser la degradación del principio activo o el cambio en el aspecto físico del producto final.
- **Transporte.-** En el proceso de transportación, el medicamento está sujeto a continuos cambios de temperatura y humedad, así como riesgos de rotura o golpes de los envases.
- **Factores microbiológicos y enzimáticos.-** Hay que tomar muy en cuenta los problemas que crean los microorganismos. Si el grado de contaminación del medicamento supera ciertos límites, se producen efectos que atentan contra su conservación y por lo tanto a su estabilidad.

2.2.8.3. Estudio de estabilidad.

Son las pruebas que se efectúan a un medicamento para establecer el periodo de caducidad, periodo en el cual las propiedades de los productos farmacéuticos se mantienen dentro de sus especificaciones bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como; temperatura, humedad y luz, permitiendo determinar las condiciones de almacenamiento y el periodo de vida útil.

2.2.8.4. Tipos de estudios de estabilidad.

Estudios Normales.

Estos estudios consisten en someter a la muestra a condiciones normales de temperatura y humedad de almacenamiento, se determina en forma periódica la degradación del principio activo; con este tipo de pruebas se obtienen resultados mucho más confiables siendo esto una gran ventaja, pero por otra parte el tiempo que se requiere para este estudio es mayor y esto representa una desventaja para este procedimiento.

Estudios Acelerados.

Este tipo de estudios se basa en el efecto de la temperatura sobre la velocidad de reacción. Consiste en someter a la muestra a condiciones extremas de almacenamiento (Temperatura y Humedad relativa), con el fin de acelerar la degradación química del principio activo por tanto su determinación se realiza de forma periódica.

Para la realización de estas pruebas, las muestras se someten durante algunos meses a temperatura constante, se ha determinado que el deterioro que sufre un medicamento al ser expuesto por un mes a 45 °C es el mismo que sufre a 20 °C en un año; esto se ha determinado ya que está comprobado que la velocidad de reacción varía en forma directa con respecto a la temperatura, y se afirma que cuando la temperatura se incrementa en 10 °C, la velocidad de reacción se incrementa de 2 a 4 veces. En algunos casos se puede obtener resultados erróneos, como es el caso de los fármacos que se descomponen por fotólisis, que son poco sensibles a la temperatura, entonces habrá diferencias mínimas entre el porcentaje de degradación a 20°C y a 45°C y por consiguiente se estimará el tiempo de vida útil del producto.

Tabla 2.6. Condiciones de los estudios de Estabilidad.

Tipo de estudio	Temperatura	Humedad	Tiempos mínimos
Estudios de larga duración	25 ± 2 °C	60 ± 5%	12 meses
Estudios acelerados	40 ± 2°C	75 ± 5%	6 meses

Nota: (USP30-NF25, 2007)

Zonas climáticas.

Cuando se van a realizar pruebas aceleradas se deberá tener en cuenta la zona climática en donde se va a llevar a cabo el estudio de estabilidad, para esto se han determinado las diferentes zonas climáticas, y las condiciones de conservación de los productos para dicha prueba.

Además, debido a que un producto farmacéutico puede ser comercializado en cualquier parte del mundo, y por ende hay gran variedad de tipos de clima, los estudios de estabilidad se dividieron en zonas climáticas (Ver tabla 2.8).

Tabla 2.7. Zonas climáticas

Zona climática	Descripción	Temperatura	Humedad
I	Clima templado	25°C ± 2°C	45% ± 5%
II	Mediterráneo	25°C ± 2°C	60% ± 5%
III	Caliente y seco	30°C ± 2°C	35% ± 5%
IV	Caliente y Húmedo	30°C ± 2°C	70% ± 5%

Nota: (USP30-NF25, 2007)

2.2.8.5 Método de Arrhenius.

Este método es muy utilizado en estudios de estabilidad y se usa con la finalidad de establecer el periodo de vida útil de un medicamento, se basa en que dentro de una reacción química, solo las moléculas que tienen energía en exceso sobre un determinado nivel de energía conocido como energía de activación, son las que intervienen en la reacción. Este es un método exacto que me permite saber con alto grado de exactitud cuál es tiempo de vida útil del producto que está en estudio. La ecuación de Arrhenius es:

$$\ln K = \ln AE^{-E/RT}$$

En donde:

K = constante de velocidad

A = frecuencia de colisión entre las moléculas

E = energía de activación

R = constante de los gases

T = temperatura absoluta en grados Kelvin

Procedimiento

Este sistema consiste en someter a la muestra en estudio a diferentes condiciones de temperatura y humedad relativa; por lo general tres temperaturas, y se determina periódicamente la degradación del principio activo en la forma farmacéutica en estudio.

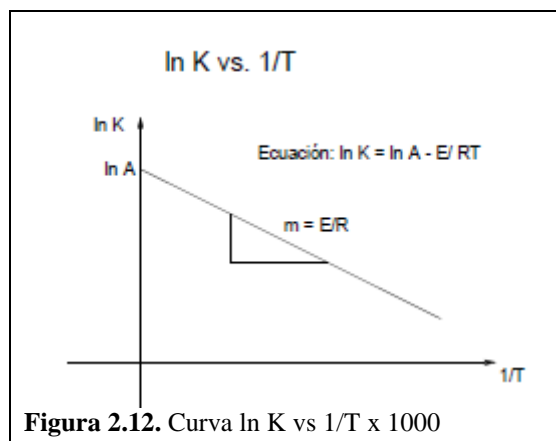
Se calcula la velocidad a cada temperatura de estudio.

Se procede a graficar la ecuación de Arrhenius:

$$\ln Kv. s. \frac{1}{T} * 1000$$

Y se calcula la constante K_{25} de degradación, a esa temperatura debido a que el Ecuador se encuentra ubicado en Zona climática IV para el estudio de estabilidad.

A partir de la constante K_{25} se calcula el periodo de vida útil y la fecha de caducidad del producto



2.3. Fundamento Legal.

CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR

TÍTULO II: DERECHOS

Capítulo segundo: Derechos del buen vivir

Sección séptima: Salud

Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

TÍTULO VII: RÉGIMEN DEL BUEN VIVIR

Capítulo primero: Inclusión y equidad

Sección Segunda: Salud

Art. 363.- El Estado será responsable de:

Garantizar las prácticas de salud ancestral y alternativa mediante el reconocimiento, respeto y promoción del uso de sus conocimientos, medicinas e instrumentos.

7. Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales.

LEY ORGÁNICA DE SALUD

TITULO PRELIMINAR

CAPITULO 1: Del derecho a la salud y su protección

Art.6.-Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública:

18. Regular y realizar el control sanitario de la producción, importación, distribución, almacenamiento, transporte, comercialización, dispensación y expendio de alimentos procesados, medicamentos y otros productos para uso y consumo humano; así como los sistemas y procedimientos que garanticen su inocuidad, seguridad y calidad, a través del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical Dr. Leopoldo Izquieta Pérez y otras dependencias del Ministerio de Salud Pública;

LIBRO TERCERO: Vigilancia y control sanitario

CAPÍTULO IV: De los productos naturales procesados de uso medicinal

De los productos naturales procesados de uso medicinal

Art. 164.- Los productos naturales procesados de uso medicinal, se producirán, almacenarán, comercializarán e importarán siempre que cuenten con registro sanitario nacional, de conformidad con la ley y el reglamento correspondiente y bajo las normas de calidad emitidas por la autoridad sanitaria nacional.

LIBROCUARTO: De los servicios y profesiones de salud

CAPITULO II. De las medicinas tradicionales y alternativas

De las medicinas tradicionales y alternativas

Art. 192.- Los integrantes del Sistema Nacional de Salud respetarán y promoverán el desarrollo de las medicinas alternativas en el marco de la atención integral de salud.

Las medicinas alternativas deben ser ejercidas por profesionales de la salud con títulos reconocidos y certificados por el CONESUP y registradas ante la autoridad sanitaria nacional.

Las terapias alternativas requieren para su ejercicio, el permiso emitido por la autoridad sanitaria nacional.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1. Tipo de Investigación.

La investigación que se realizó es de tipo: aplicada, experimental y cuantitativa.

Aplicada, porque se utilizaron los conocimientos sobre los gelificantes y el quitosano para poder aplicarlos en la elaboración de un gel farmacéutico.

Experimental, debido a que las muestras elaboradas se analizaron en el laboratorio, y se manipuló deliberadamente un parámetro independiente que es la concentración de quitosano en el gel de ácido salicílico y de esta manera se evidenció como ésta afecta a los parámetros dependientes como el pH, la viscosidad y el porcentaje de principio activo en los geles elaborados.

Y es **Cuantitativa**, debido a que obtuvimos datos cuantitativos que nos van a permitir establecer los respectivos cambios en las propiedades organolépticas, físicas, químicas y microbiológicas que surgieron al reemplazar el gelificante sintético carbomer 940 por el gelificante quitosano, que es un compuesto de origen natural.

3.2. Población y muestra.

3.2.1. Población:

La población de esta investigación son los lotes de los geles elaborados con carbomer 940 (1.5%) y con quitosano (1%, 1.5% y 2%)

3.2.2. Muestra:

De cada uno de los lotes elaborados se tomaron muestras en forma aleatoria para su caracterización.

3.2.3 Variables.

3.2.3.1 Independientes.

Formulaciones de los geles de ácido salicílico al 2%, utilizando como gelificante el quitosano a diferentes concentraciones 1%, 1.5% y 2%.

3.2.3.2 Dependientes.

Las variables dependientes son: el pH, la viscosidad, la densidad relativa y el porcentaje de principio activo.

3.3 Diseño Experimental.

3.3.1. Diseño Metodológico:

La investigación constó de tres etapas:

1. En la **primera etapa** se procedió a adquirir las materias primas por medio de proveedores locales. Luego se realizó los controles del principio activo (ácido salicílico), los cuales son ensayos organolépticos, de identificación y la valoración según la USP XXX.

2. En la **segunda etapa** realizamos la formulación de los geles: se emplearon en todos los lotes como principio activo al ácido salicílico al 2%; además se empleó coadyuvantes para mejorar la humectación, dispersión, viscosidad y otros aspectos que ayudaron a mantener la estabilidad del gel. Una vez establecida la fórmula unitaria se obtuvo la fórmula de manufactura, y se procedió a la elaboración de los lotes siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Se elaboró un lote de 2 unidades de 100 g de gel que contenga 1.5% de carbomer 940; también se elaboró tres lotes de 2 unidades de 100 g de gel; cada lote contendrá 1%, 1.5% y 2% de quitosano. Se empleó el CHITOSAN marca registrada.

Después se procedió a realizar el control del producto terminado, realizando los siguientes controles:

- Químicos: porcentaje de principio activo.
- Organolépticos: color, olor y aspecto.
- Físicos: pH, viscosidad y densidad relativa.
- Microbiológicos: mesófilos aerobios, mohos y levaduras, presencia de *P.aeruginosa* y *S. aureus*.

Luego de esto se seleccionó el gel o los geles de quitosano que cumplieron con los parámetros establecidos para producto terminado. Después, estas formulaciones fueron comparadas con el gel de carbomer 940 al 1.5%, con el análisis estadístico ADEVA, por medio del cual se determinó si existe diferencia significativa entre los tratamientos, es decir entre las cuatro formulaciones.

3. En la **tercera etapa** se realizó el estudio de estabilidad acelerada del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante al carbomer 940 al 1.5% y también se realizó el estudio de estabilidad acelerada de los geles de quitosano que cumplieron con los parámetros de producto terminado, para lo cual se determinó cada 30 días durante 3 meses, los siguientes parámetros:

- Químicos: porcentaje de principio activo.
- Organolépticos: color, olor y aspecto.
- Físicos: pH, viscosidad y densidad relativa.
- Microbiológicos: mesófilos aerobios, mohos y levaduras, presencia de *P.aeruginosa* y *S. aureus* (éste parámetro se determinó a 0 y 90 días).

Todos estos parámetros se determinaron a las siguientes condiciones: a 20 °C y 66 % humedad relativa (Temperatura ambiente) y a 40 °C y 70% humedad relativa, y con los datos que se obtuvieron se aplicó el método de Arrhenius para determinar el tiempo de vida útil de cada uno de los geles.

3.3.2. Diseño Estadístico.

El tipo de diseño utilizado es completamente al azar (DCA), con su respectivo análisis de varianza (ADEVA), donde se relacionan las variables independientes con las variables dependientes que son los ensayos necesarios para aprobar las hipótesis planteadas, que son determinar si existe alguna diferencia estadística entre el gel de carbomer 940 y los geles de quitosano elaborados.

Análisis de varianza factorial (ADEVA).

Se utilizó este análisis porque nos permite determinar la variabilidad del experimento según los distintos componentes, esto nos permite comparar medias entre grupos (niveles) y explicar las posibles diferencias. Este método denominado ANOVA según sus siglas en inglés, o más correctamente ADEVA en castellano, realiza un contraste de hipótesis en el que se considera como hipótesis nula, el que las medias de todos los niveles son iguales, por lo que no se ven influidas por el nivel al que pertenecen. El rechazo de esta hipótesis implicará que alguna de las medias no es igual y, por tanto, alguno de los niveles tiene una media diferente y podría ser influyente, por lo que se procede a evaluar la diferencia o comparación entre medias.

La tabla ADEVA presenta los factores entre los que se reparte la variabilidad existente (uno de ellos es el error o variabilidad no explicada por los factores del modelo), la suma de cuadrados como medida de la variabilidad, los grados de libertad o términos estadísticamente independientes y la media cuadrática que es la relación entre la suma de los cuadrados y los grados de libertad. Como estadístico de contraste para conocer la significancia de un factor, se utiliza la F que se distribuye según una F de Fisher y se calcula como la relación entre la media cuadrática del factor y la media cuadrática del error.

Usando la siguiente nomenclatura, se plantearan las hipótesis.

Fórmula 1 (carbomer al 1,5%) = **F1C**

Fórmula 2 (quitosano al 1%) = **F2Q1**

Fórmula 3 (quitosano al 1,5%) = **F3Q2**

Fórmula 4 (quitosano al 2%) = **F4Q3**

Las hipótesis que se manejan fueron:

Hipótesis nula: H_0 : $F1C = F2Q1 = F3Q2 = F4Q3$

Hipótesis alternativa: H_a : $F1C \neq F2Q1 \neq F3Q2 \neq F4Q3$

- Tratamientos = 4
- Repeticiones = 3

Tabla 3.1. Variables dependientes (Químicos)

Tratamientos		Porcentaje de principio activo (%)				
		Repeticiones			Σ	\bar{X}
		R1	R2	R3		
T1	lote del gel con carbomer 1.5%	Pa ₁₁	Pa ₁₂	Pa ₁₃	Σ_1	\overline{Pa}_1
T2	lote del gel con quitosano al 1%	Pa ₂₁	Pa ₂₂	Pa ₂₃	Σ_2	\overline{Pa}_2
T3	lote del gel con quitosano al 1.5%	Pa ₃₁	Pa ₃₂	Pa ₃₃	Σ_3	\overline{Pa}_3
T4	lote del gel con quitosano al 2%	Pa ₄₁	Pa ₄₂	Pa ₄₃	Σ_4	\overline{Pa}_4
					Σ_T	
					\bar{X}	

Tabla 3.2. Variables dependientes (Físicos)

Tratamientos		Densidad relativa				
		Repeticiones			Σ	\bar{X}
		R1	R2	R3		
T1	lote del gel con carbomer 1.5%	Dr ₁₁	Dr ₁₂	Dr ₁₃	Σ_1	\overline{Dr}_1
T2	lote del gel con quitosano al 1%	Dr ₂₁	Dr ₂₂	Dr ₂₃	Σ_2	\overline{Dr}_2
T3	lote del gel con quitosano al 1.5%	Dr ₃₁	Dr ₃₂	Dr ₃₃	Σ_3	\overline{Dr}_3
T4	lote del gel con quitosano al 2%	Dr ₄₁	Dr ₄₂	Dr ₄₃	Σ_4	\overline{Dr}_4
					Σ_T	
					\bar{X}	
Tratamientos		pH				
		Repeticiones			Σ	\bar{X}
		R1	R2	R3		
T1	lote del gel con carbomer 1.5%	pH ₁₁	pH ₁₂	pH ₁₃	Σ_1	\overline{pH}_1
T2	lote del gel con quitosano al 1%	pH ₂₁	pH ₂₂	pH ₂₃	Σ_2	\overline{pH}_2
T3	lote del gel con quitosano al 1.5%	pH ₃₁	pH ₃₂	pH ₃₃	Σ_3	\overline{pH}_3
T4	lote del gel con quitosano al 2%	pH ₄₁	pH ₄₂	pH ₄₃	Σ_4	\overline{pH}_4
					Σ_T	
					\bar{X}	

Tratamientos		Viscosidad				
		Repeticiones			Σ	\bar{X}
		R1	R2	R3		
T1	lote del gel con carbomer 1.5%	V_{S11}	V_{S12}	V_{S13}	Σ_1	\bar{V}_{S1}
T2	lote del gel con quitosano al 1%	V_{S21}	V_{S22}	V_{S23}	Σ_2	\bar{V}_{S2}
T3	lote del gel con quitosano al 1.5%	V_{S31}	V_{S32}	V_{S33}	Σ_3	\bar{V}_{S3}
T4	lote del gel con quitosano al 2%	V_{S41}	V_{S42}	V_{S43}	Σ_4	\bar{V}_{S4}
				Σ_T		
				\bar{X}		

3.4. Materiales e instrumentos analíticos.

Materia prima y excipientes:

- Ácido salicílico.
- Carbomer 940.
- Propilenglicol.
- Metil-parabeno.
- Propil-parabeno.
- Ácido cítrico.
- Alcohol potable 96° GL.
- Aroma (naranja).
- Agua destilada.

Reactivos:

- Agua destilada.
- Cloroformo.
- Alcohol.
- Éter.
- Cloruro férrico.
- Ácido clorhídrico 1 N.
- Biftalato de potasio.
- Solución valorada de hidróxido de sodio 0.1 N.
- Fenolftaleína.

Materiales de laboratorio:

- Tubos de precipitación.
- Matraces.

- Balones.
- Pipetas.
- Probeta.
- Vasos de precipitación.
- vidrio reloj.
- Barrilla de agitación.
- Bureta.
- Espátula.
- Termómetro.
- Picnómetro.
- Cajas petri.
- Capilares.

Equipos

- Viscosímetro de Brookfield.
- Potenciómetro.
- Estufa aclimatada.
- Balanza analítica.

3.5. Métodos.

3.5.1. Métodos de control del ácido salicílico (principio activo).

Para el control del ácido salicílico se realizó mediante los criterios de aceptación según la USP XXX.

3.5.1.1. Ensayos organolépticos.

Se observó y se evaluó las características organolépticas que tiene el ácido salicílico, estas características son: color, olor y aspecto.

3.5.1.2. Ensayos físicos.

- **Solubilidad.**

Se pesó un gramo del ácido salicílico y se colocó en los siguientes solventes: agua, agua en ebullición, cloroformo, alcohol y éter. El criterio de solubilidad se realizó mediante la tabla 3.3.

Tabla 3.3. Solubilidad del ácido salicílico en diferentes solventes.

Término descriptivo	Volúmenes aproximados de solvente en mililitros por gramo de sustancia
Muy soluble	Inferior a uno
Fácilmente soluble	De 1 a 10
Soluble	De 10 a 30
Moderadamente soluble	De 30 a 100
Poco soluble	De 100 a 1000
Muy poco soluble	De 1000 a 10000
Prácticamente insoluble	Más de 10000

Nota: USP 30-NF25, 2007.

- **Determinación del punto de fusión.**

Para determinar el punto de fusión se debe armar el siguiente aparato (ver figura 3.1.).

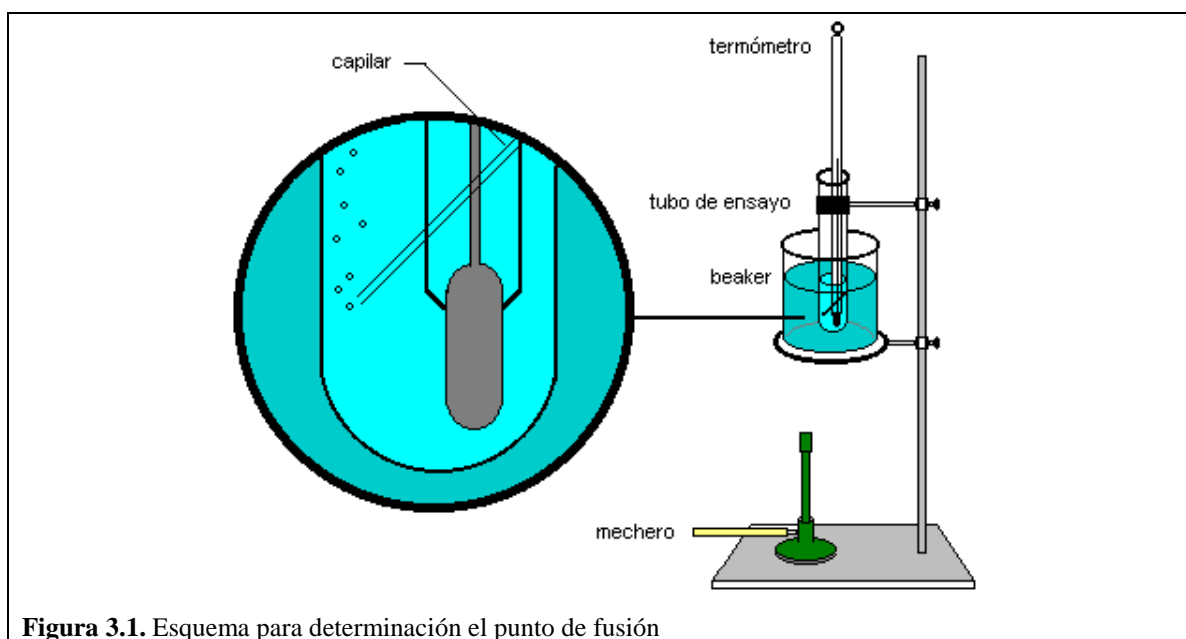


Figura 3.1. Esquema para determinación el punto de fusión

Procedimiento.

En un tubo capilar introducir una cantidad suficiente de sustancia, de modo que se forme una columna compacta de 4 mm a 6 mm de altura. Calentar hasta obtener una temperatura aproximadamente de 10 °C por debajo del punto de fusión previsto. Seguidamente regular la velocidad de calefacción a 1 °C por minuto aproximadamente. Cuando la temperatura es unos 5 °C inferior al punto de fusión esperado, introducir correctamente el tubo capilar dentro del baño. En el aparato descrito anteriormente, sumergir el tubo capilar de modo que su extremo cerrado quede a la mitad de la altura del depósito de mercurio del termómetro y que la marca de inmersión de éste

quede a nivel de la superficie del líquido. Anotar la temperatura a la que la última partícula pasa al estado líquido.

- **Pérdida por secado.**

Pérdida por desecación.

La pérdida de masa por desecación es la pérdida de masa expresada en porcentaje *m/m*.

Procedimiento.

Colocar 1,00 g de ácido salicílico en un envase tarado previamente desecado, utilizando un desecador, en presencia de pentóxido de difósforo, a presión atmosférica ya temperatura ambiente; proceder a la desecación del ácido salicílico hasta masa constante.

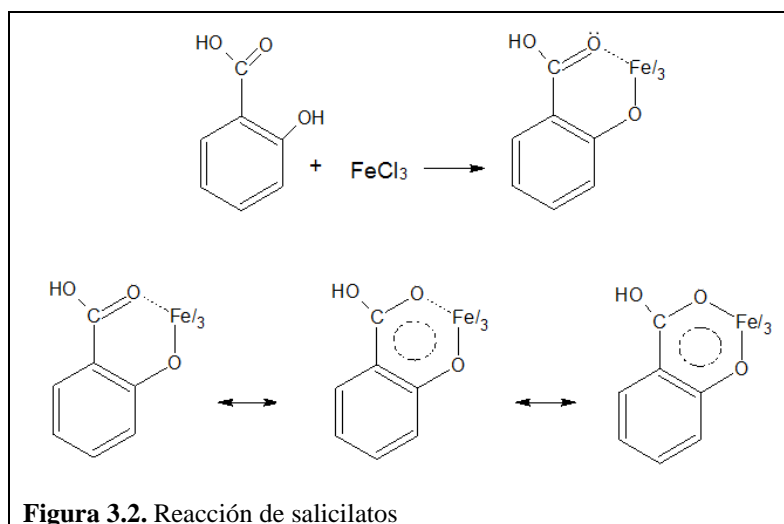
La especificación es: no más del 0,5 por ciento.

3.5.1.3. Ensayos químicos.

- **Identificación.**

Ensayo de salicilatos.

Pesar 1 gramo del ácido salicílico y agregar 1 ml de alcohol, añadir una solución de cloruro férrico y se producirá un color violeta. Luego de esto, adicionar una solución de ácido clorhídrico 1 N y se producirá un precipitado blanco. El ácido salicílico, al ser un ácido carboxílico, puede formar un complejo de intenso y persistente color al reaccionar con el cloruro de hierro (III)



- **Valoración.**

Previo a la valoración de la solución del principio activo se debió valorar la solución de hidróxido de sodio 0.1 N, adquirida por medio de un proveedor local.

Método de valoración volumétrica del ácido salicílico.

Pesar aproximadamente 500 mg de ácido salicílico, disolver en 25 ml de alcohol diluido y agregar unas gotas de fenolftaleína y titular con una solución de hidróxido de sodio 0.1N, se debe recordar que cada ml de hidróxido de sodio 0.1 N equivale a 13.81 mg de ácido salicílico ($C_7H_6O_3$).

El porcentaje de pureza del ácido salicílico se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ pureza} = \frac{N_{NaOH} * V_{NaOH} * Eq * 100}{\text{pesop. a.}}$$

N_{NaOH} = Normalidad de la solución de Hidroxido de sodio.

V_{NaOH} = Volumen consumidos de la solución de Hidroxido de sodio (mL).

Eq = Equivalente químico de la valoración (mg).

pesop. a. = peso del ácido salicílico (mg).

3.5.2. Métodos de control de los excipientes.

Debido a que se dispone de las fichas técnicas que respaldan la calidad de los excipientes utilizados, solo se procedió a los ensayos organolépticos (características generales) y de identificación de cada uno de los compuestos.

Carbomer 940.

- **Características generales.-** Blanco e higroscópico, aumenta de tamaño en agua y en otros disolventes polares tras dispersarse y neutralizarse con disolución de hidróxido de sodio.
- **Identificación: Método D.-** Preparar una dispersión 1:100 con NaOH para producir un gel viscoso de pH 7.5. Luego, a una porción del gel, añadir azul de timol y se producirá una coloración naranja. A la porción restante añadir rojo cresol y se producirá una coloración amarilla.

Propilenglicol.

- **Características generales.-** Líquido viscoso, transparente, incoloro, higroscópico, miscible en agua y alcohol.
- **Identificación: Método B.-** Mezclar 0,5 ml de la sustancia a examinar con 5 ml de piridina y añadir 2 g de cloruro de nitrobenzoíl finamente pulverizado. Calentar a ebullición durante 1 min y añadir 15 ml de agua fría y agitar. Filtrar, lavar el precipitado con 20 ml de disolución saturada de hidrogeno carbonato de sodio, luego con aguay secar. Disolver el residuo en alcohol (80 por ciento V/V), llevar la solución a ebullición y filtrar en caliente. Al enfriar se forman cristales que, después de su desecación de 100 °C a 105 °C, presentan un punto de fusión entre 123 °C y 128 °C.

Metil-parabeno.

- **Características generales.-** Polvo cristalino blanco o cristales incoloros. Fácilmente soluble en etanol y metanol; poco soluble en agua.
- **Identificación: Método B.-** Determinación del punto de fusión: entre 125°C y 128°C.

Propil-parabeno.

- **Características generales.-** Polvo cristalino blanco o pequeños cristales incoloros. Fácilmente soluble en etanol y metanol; poco soluble en agua caliente; muy poco soluble en agua.
- **Identificación: Método B.-** Determinación del punto de fusión: entre 96°C y 99°C.

Ácido cítrico.

- **Características Generales.-** Polvo blanco cristalino, cristales o gránulos incoloros, eflorescente en aire seco. Funde aproximadamente a 153°C con descomposición. Muy soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol; moderadamente soluble en éter.
- **Identificación: Método C.-** Disolver 0.5 g de ácido cítrico anhidro en 5 ml de agua y agregar aproximadamente 7 ml de hidróxido de sodio 1 N para neutralizar la solución. Agregar 10 ml de cloruro de calcio y calentar a ebullición: se debe formar un precipitado blanco.

3.5.3. Formulación de los geles.**a. Fórmula farmacéutica de los geles:**

Cada 100 g de gel contienen:

Ácido salicílico.....2g

Vehículo.....c.s.

b. Fórmulas unitarias (f.u.) y fórmulas de manufactura (F.M.):

Gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante carbomer 940 al 1.5%.

Tabla 3.4. Fórmula del gel de ácido salicílico al 2 % utilizando como gelificante carbomer 940 al 1.5%.

Componente	Porcentaje (%)	f.u.	F.M.
Ácido salicílico	2	2 g	4 g
Carbomer 940	1.5	1.5 g	3 g
Propilenglicol	50	50 ml	100 ml
Metil-parabeno	0.18	0.18 g	0.36 g
Propil-parabeno	0.02	0.02 g	0.04 g
Ácido cítrico	2	2 g	4 g
Alcohol potable 96°GL	15	15 ml	30 ml
Aroma (naranja)	0.1	0.1 ml	0.2 ml
Agua destilada c.s.p.	c.s.p.	c.s.p. 100 ml	c.s.p. 200 ml

Gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1%.

Tabla 3.5. Fórmula del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano al 1%.

Componente	Porcentaje (%)	f.u.	F.M.
Ácido salicílico	2	2 g	4 g
Quitosano	1	1 g	2 g
Propilenglicol	50	50 ml	100 ml
Metil-parabeno	0.18	0.18 g	0.36 g
Propil-parabeno	0.02	0.02 g	0.04 g
Ácido cítrico	2	2 g	4 g
Alcohol potable 96°GL	15	15 ml	30 ml
Aroma (naranja)	0.1	0.1 ml	0.2 ml
Agua destilada c.s.p.	c.s.p.	c.s.p. 100 ml	c.s.p. 200 ml

Gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante Quitosano al 1.5% y al 2%.

Serán similares a la formulación 2 con la variación de la cantidad de quitosano cuyas cantidades serán de 1.5 % y 2 % respectivamente.

3.5.4. Método de manufactura de los geles.

Para la elaboración de los geles se seguirán las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Gel de carbomer 940 al 1.5%.

Para la elaboración del gel de carbomer 940 por medio de gelificación por puentes de hidrógeno (geles independientes del pH):

- Pesar y medir los componentes de la formulación.
- Mezclar el propilenglicol con el agua destilada.
- Añadir el carbomer 940 hasta gelificación del sistema.
- En otro recipiente disolver el ácido salicílico en el alcohol potable y agregar el metil parabeno, el propil parabeno y el ácido cítrico.
- Adicionar poco a poco la solución obtenida a la solución anterior.
- Agitar hasta perfecta absorción.
- Realizar los controles de producto terminado.
- Envasar y rotular.

Geles de quitosano al 1, 1.5 y 2 %.

Para la elaboración del gel de quitosano:

- Pesar y medir los componentes de la formulación.
- Disolver el ácido cítrico en agua destilada.
- Añadir el quitosano y agitar hasta total disolución.
- Adicionar propilenglicol hasta gelificación del sistema.
- En otro recipiente disolver el ácido salicílico en el alcohol potable y agregar metil parabeno y propil parabeno.
- Adicionar poco a poco la solución obtenida a la solución anterior.
- Agitar hasta perfecta absorción.
- Realizar los controles de producto terminado.
- Envasar y rotular.

3.5.5. Métodos de control de calidad de los geles elaborados.

3.5.5.1. Parámetros Organolépticos.

Se procedió a realizar los siguientes ensayos:

a. Aspecto: Debe ser un gel homogéneo al tacto, libre de grumos.

b. Color: Debe tener un color amarillento característico.

c. Olor: Debe tener un olor característico a naranja.

3.5.5.2. Parámetros Físicos.

Se realizará los siguientes ensayos:

a. Determinación del pH

- Encender el equipo y esperar unos segundos a que se estabilice.
- Quitar el capuchón de protección y enjuagar el electrodo con agua destilada y secar con papel filtro.
- Calibrar al equipo con soluciones de buffer de calibración de pH 4, 7 y 10.
- Enjuagar el electrodo con agua destilada.
- Colocar en un vaso la muestra (gel)
- Introducir el electrodo en el gel y esperar a que se estabilice el valor del pH.
- Anotar en valor del pH del equipo y repetir el proceso dos veces.

b. Determinación de la densidad relativa: (método del picnómetro).

- Para la determinación de este parámetro las muestras deben mantenerse en $25^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$.
- Limpiar el picnómetro con alcohol y enjuagar con agua destilada y secar.
- Pesar el picnómetro seco, vacío y tapado, y anotar su peso.
- Luego, llenar el picnómetro con agua destilada, pesar y anotar el peso.
- Realizar el mismo procedimiento con la muestra (gel), evitando que se formen burbujas.
- Realizar el mismo proceso descrito anteriormente dos veces más.
- Determinar el peso específico por medio de la siguiente fórmula:

$$\rho = \frac{W_3 - W_1}{W_2 - W_1}$$

En donde:

ρ = densidad relativa (es adimensional).

W_1 = peso del picnómetro vacío (g).

W_2 = peso del picnómetro lleno de agua (g).

W_3 = peso del picnómetro lleno de gel (g).

Nota: Para esta investigación debido a la dificultad que se presentó para poder introducir el gel en el picnómetro, se varió este instrumento por un balón aforado de 10 ml, pero cabe destacar que se realizó el mismo procedimiento descrito anteriormente.

c. Determinación de la viscosidad.

- Encender el equipo
- Seleccionar el spindle adecuado para la viscosidad.

- En el menú del equipo seleccionar el spindle escogido y la velocidad con la que se va a medir la viscosidad.
- Colocar la muestra en un vaso de precipitación.
- Introducir el spindle en la muestra hasta la marca señalada.
- Adicionar la tecla Motor on/off y esperar unos segundos a que se estabilice la medición.
- Leer el dato que aparece en el display del equipo que corresponde a la viscosidad de la muestra.
- Continuar tomando dos lecturas más, siguiendo las instrucciones anteriores. hasta que 2 valores consecutivos no difieran en $\pm 3 \%$, salvo otra indicación.

3.5.5.3. Parámetros Químicos.

a. Identificación del gel de ácido salicílico según la USP XXX.

- Pesar aproximadamente 5 g de gel y añadir 25 ml de alcohol y agitar hasta completa disolución del gel, añadir unas gotas de fenolftaleína, añadir hidróxido de sodio 0,1N hasta un color rosa. Filtrar 5 ml de la solución obtenida y agregar 1 ml de cloruro férrico al filtrado: se debe desarrollar un color violeta. Agregar 1 ml de ácido acético 6N: el color violeta no debe cambiar. Agregar 1 ml de ácido clorhídrico 6N: el color violeta debe desaparecer y debe aparecer una pequeña cantidad de precipitado blanco.

b. Valoración del gel de ácido salicílico según la USP XXX.

- Pesar aproximadamente 5 g de gel y añadir 25 ml de alcohol y agitar hasta completa disolución del gel, añadir unas gotas de fenolftaleína, valorarla dispersión con hidróxido de sodio 0,1N hasta un color rosa.
Cada ml de hidróxido sódico 0.1N es equivalente a 13,81 mg de $C_7H_6O_3$.
- El gel tópico de ácido salicílico debe contener no menos de 90.0 % y no más de 110% de la cantidad declarada de $C_7H_6O_3$.
- El cálculo del porcentaje de principio activo en el gel se realizará con la ayuda de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de p. a. en el gel} = \frac{N_{NaOH} * V_{NaOH} * Eq * 100}{\text{pesop. a.}}$$

N_{NaOH} = Normalidad de la solución de Hidroxido de sodio.

V_{NaOH} = Volumen consumidos de la solución de Hidroxido de sodio (mL).

Eq = Equivalente químico de la valoración (mg).

pesop. a. = peso del ácido salicílico (mg).

3.5.5.4. Parámetros Microbiológicos.

a. Contaje Mesófilos aeróbios.

- Preparar los medios de cultivo y esterilizar.
- Pesar 10 g del producto farmacéutico, y añadir 90 mL de Solución buffer de fosfato pH 7,2 y agitar suavemente por 10 minutos.
- Sembrar 1 mL de la dilución alcanzada en dos cajas petri estériles.
- Adicionar 20 mL de TSA, previamente fundido y enfriado a 45°C.
- Mezclar con movimientos rotatorios y dejar solidificar a temperatura ambiente.
- Incubar a 35 °C durante 24 a 48 horas.
- Incubar un blanco de cada medio, los cuales no contienen la solución con la muestra.
- Contar el número de unidades formadoras de colonias (ufc) que se desarrolle en cada caja, realizar los cálculos correspondientes y reportar el resultado en ufc/g de muestra.

b. Contaje de mohos y levaduras.

- Pesar 10g del producto farmacéutico, y añadir 90 mL de Solución buffer de fosfato pH 7,2.
- Sembrar 1 mL de la dilución obtenida en dos cajas petri estériles.
- Adicionar 20 mL de Agar dextrosa Sabouraud previamente fundido y enfriado a 45°C.
- Mezclar con movimientos rotatorios y dejar solidificar a temperatura ambiente.
- Incubar a 25°C durante 7 días.
- Incubar un blanco de cada medio, los cuales no contienen la solución con la muestra.
- Contar el número de unidades formadoras de colonias (ufc) que se desarrolle en cada caja, realizar los cálculos correspondientes y reportar el resultado en ufc/g de muestra.

c. Aislamiento e identificación de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*

Pseudomonas aeruginosa:

- Preparar los medios de cultivo y esterilizar.
- Pesar 10g del producto farmacéutico, y añadir 90 mL de Caldo de Tripticasa y Soya y agitar suavemente por 10 minutos.
- Incubar durante 24 horas a 35°C.
- Tomar un inóculo del medio disuelto y sembrar en placas de Agar Cetrimida por el método de estría, incubar a 35 °C durante 48 horas y observar la presencia de colonias típicas.

Staphylococcus aureus:

- Preparar los medios de cultivo y esterilizar.

- Pesar 10g del producto farmacéutico, y añadir 90 mL de Caldo Tripticasa y Soya y agitar suavemente por 10 minutos.
- Incubar durante 24 horas a 35°C.
- Tomar un inóculo del medio disuelto y sembrar en placas de Agar Baird Parker, Vogel Jonhson y Manitol Sal Rojo de fenol, incubar a 35 °C durante 48 horas y observar la presencia de colonias típicas.

En caso de existir crecimiento en las cajas comparar la morfología y el color de las colonias con un blanco positivo o a su vez comparar con la bibliografía. (Manual de Microbiología de Merck).

3.5.6. Estudio de estabilidad de acuerdo al método de Arrhenius.

El estudio se realizó a las siguientes condiciones:

- Condición 1: 20 °C y 66 % humedad relativa (condiciones ambientales).
- Condición 2: 40 °C y $70 \pm 5\%$ humedad relativa.

El tiempo que duró el estudio de estabilidad fue de 3 meses consecutivos, y se determinó cada 30 días, los siguientes parámetros:

- Químicos: porcentaje de principio activo.
- Organolépticos: color, olor y aspecto.
- Físicos: pH, viscosidad y densidad relativa.

Para la determinación de estos parámetros se siguen los mismos métodos aplicados en el producto terminado, descritos anteriormente. Los geles que fueron sometidos al estudio de estabilidad fueron los geles que aprobaron los controles organolépticos, físicos, químicos y microbiológicos a tiempo 0 días.

Procedimiento:

- Se realizan los controles organolépticos, físicos, químicos y microbiológicos de los geles a ser estudiados, con la finalidad de obtener los datos de estos a un tiempo de 0 días de estudio.
- Seleccionar una de las muestras de cada lote de los geles elaborados, y colocarla dentro de la estufa la cual previamente se encuentra acondicionada a 40°C de temperatura y $70 \pm 5\%$ humedad relativa
- El resto de las muestras se dispondrán en reposo a temperatura ambiente y humedad relativa ambiente, en un lugar en el cual no exista ningún tipo de manipulación.

- Tomar las muestras necesarias para el análisis a los 30, 60 y 90 días, tanto de los geles que se encuentran de la estufa como de los geles que se encuentran en el ambiente. Anotar y analizar los resultados respectivos.
- Realizar los cálculos necesarios para determinar el periodo de vida útil de los geles por el método de Arrhenius.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Control del ácido salicílico.

4.1.1. Ensayos organolépticos.

- **Color:** blanco.
- **Olor:** indoloro.
- **Aspecto:** polvo cristalino.

Las características organolépticas del ácido salicílico están acorde a la USP XXX.

4.1.2. Ensayos físicos.

- **Solubilidad.**

Luego de la prueba de solubilidad utilizando cuatro tipos de solventes, los resultados obtenidos son los siguientes:

Tabla 4.1. Solubilidad del ácido salicílico

Solvente	Mililitros de solventes	Término descriptivo
Agua	de 100 a 1000	poco soluble
Agua en ebullición	de 10 a 30	soluble
Cloroformo	de 30 a 100	moderadamente soluble
Alcohol	de 1 a 10	fácilmente soluble
Éter	de 1 a 10	fácilmente soluble

Los datos obtenidos en cuanto a la solubilidad del ácido salicílico están en total concordancia con la USP XXX.

- **Determinación del punto de fusión.**

El punto de fusión experimental obtenido en el laboratorio fue de 160°C, dato que se encuentra dentro del rango especificado en la USP XXX.

4.1.3. Ensayos químicos.

- **Identificación.**

Ensayo de salicilatos:

Luego de diluir el ácido salicílico en alcohol y adicionar la solución de cloruro férrico se produjo una coloración violeta, a esta solución resultante se le añadió una pequeña cantidad de solución de ácido clorhídrico 0.1N produciéndose un precipitado blanco.

Se concluye de esta manera, que es positivo a la reacción del cloruro férrico según las especificaciones de la USP XXX.

- **Valoración volumétrica:**

Valoración del ácido salicílico.

$$\% \text{ principio activo} = \frac{N_{NaOH} * V_{NaOH} (mL) * Eq (mg) * 100}{\text{peso de principio activo (mg)}}$$

$$\% \text{ principio activo} = \frac{0.1001 N * 36.8 mL * 138.1 mg * 100}{509.9 mg}$$

$$\% \text{ principio activo} = 99.78 \%$$

Tabla 4.2. Valoración volumétrica del ácido salicílico.

Volumen NaOH; ml	Peso del ácido salicílico; mg	% Principio activo
36.8	509.9	99.78
37.2	515.1	99.83
36.5	504.9	99.93
\bar{X}		99.85

La pureza del ácido salicílico es de 99,85%, dato que se encuentra dentro de las especificaciones de la USP XXX.

4.2. Control de los excipientes.

4.2.1. Carbomer 940.

Características generales:

Aspecto: Polvo ligero.

Color: Blanco.

Estabilidad en el ambiente: Higroscópico.

Comportamiento en los solventes: Aumenta de tamaño en agua y en otros disolventes polares tras dispersarse y neutralizarse con disolución de hidróxido de sodio.

Identificación:

Método D.- Preparar una dispersión 1:100 con NaOH para producir un gel viscoso de pH 7.5. A una porción del gel, añadir azul de timol y se producirá una coloración naranja. A la porción restante añadir rojo cresol y se producirá una coloración amarilla.

4.2.2. Propilenglicol.

Características generales.-

Aspecto: Líquido viscoso transparente.

Color: Incoloro.

Estabilidad en el ambiente: Higroscópico.

Solubilidad: miscible en agua y alcohol.

Identificación:

Método B.- Mezclar 0,5 ml de propilenglicol con 5 ml de *piridina* y mezclar, añadir 2 g de *cloruro de nitrobenzoíl* finamente pulverizado. Calentar a ebullición durante 1 min y se añadir 15 ml de *agua* fría, y agitar. Filtrar, y lavar el precipitado con 20 ml de *disolución saturada de hidrogeno carbonato de sodio* y luego con *agua* y dejar que secar al ambiente. Disolver el residuo en *alcohol (80 por ciento V/V)*, llevar a ebullición y filtrar en caliente. Al enfriar se forman cristales que, después de su desecación de 100 °C a 105 °C, presentan un punto de fusión entre 123 °C y 128 °C.

4.2.3. Metil-parabeno.

Características generales.-

Aspecto: Polvo cristalino.

Color: Blanco.

Solubilidad: Fácilmente soluble en etanol y metanol; poco soluble en agua.

Identificación:

Método B.- El punto de fusión experimental determinado fue de 126°C.

4.2.4. Propil-parabeno.

Características generales.-

Aspecto: Polvo cristalino.

Color: Blanco.

Solubilidad: Fácilmente soluble en etanol y metanol; poco soluble en agua caliente; muy poco soluble en agua.

Identificación:

Método B.- El punto de fusión determinado experimentalmente fue de 98°C.

4.2.5. Ácido cítrico.

Características Generales.-

- **Aspecto:** Polvo cristalino,
- **Color:** Blanco.
- **Solubilidad:** Muy soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol; moderadamente soluble en éter.

Identificación:

- **Método C.-** Disolver 0.5 g de ácido cítrico anhidro en 5 ml de agua y agregar aproximadamente 7 ml de hidróxido de sodio 1 N para neutralizar la solución. Agregar 10 ml de cloruro de calcio y calentar a ebullición: se forma un precipitado blanco.

Las características generales y la identificación de cada uno de los excipientes se encuentran dentro de las especificaciones de la USP XXX.

4.3. Formulación de los geles.

4.3.1. Fórmula farmacéutica.

Cada 100 g de gel contienen:

Ácido salicílico.....2g

Vehículo.....c.s.

4.3.2. Fórmulas unitarias (f.u.) y fórmulas de manufactura (F.M.).

4.3.2.1. Fórmula del gel de Carbomer 940 al 1.5%.

Pureza del ácido salicílico:

$$\begin{array}{ccc} 100 \% & \longleftarrow & 3.9453 \text{ g de polvo} \\ 99.85 \% & \longrightarrow & x \\ x = 3.9394 \text{ g de ácido salicílico.} \end{array}$$

Tabla 4.3. Fórmula del gel de ácido salicílico al 2 % utilizando como gelificante carbomer 940 al 1.5%.

Componente	Porcentaje (%)	f.u.	F.M.
Ácido salicílico	2	1.9697 g	3.9394 g
Carbomer 940	1.5	1.5008 g	3.0016 g
Propilenglicol	50	50 ml	100 ml
Metil-parabeno	0.18	0.18 g	0.36 g
Propil-parabeno	0.02	0.02 g	0.04 g
Ácido cítrico	2	2.0015 g	4.0030 g
Alcohol potable	15	15 ml	30 ml
Aroma (naranja)	0.1	0.1 ml	0.2 ml
Agua destilada c.s.p.	c.s.p.	29.2 ml	58.4 ml

Con esta formulación se determinó que cada 100 de gel de carbomer 940 al 1.5% contienen 1.9697 g de ácido salicílico.

4.3.2.2. Fórmula del gel de Quitosano al 1%.

$$\begin{array}{ccc} 100 \% & \longleftarrow & 3.9484 \text{ g de polvo} \\ 99.85 \% & \longrightarrow & x \\ x = 3.9424 \text{ g de ácido salicílico.} \end{array}$$

Tabla 4.4. Fórmula del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano al 1%.

Componente	Porcentaje (%)	f.u.	F.M.
Ácido salicílico	2	1.9712 g	3.9424 g
Quitosano	1	1.0004 g	2.0008 g
Propilenglicol	50	50 ml	100 ml
Metil-parabeno	0.18	0.18 g	0.36 g

Propil-parabeno	0.02	0.02 g	0.04 g
Ácido cítrico	2	2.0013 g	4.0026 g
Alcohol potable	15	15 ml	30 ml
Aroma (naranja)	0.1	0.1 ml	0.2 ml
Agua destilada c.s.p.	c.s.p.	29.7 ml	59.4 ml

Con esta formulación se determinó que cada 100 g de gel de quitosano al 1 % contienen 1,9712 g de ácido salicílico.

4.3.2.3. Fórmula del gel de Quitosano al 1.5%

$$\begin{array}{rcl}
 100 \% & \longleftarrow & 3.9525 \text{ g de polvo} \\
 99.85 \% & \longrightarrow & x \\
 & & x = \mathbf{3.9466 \text{ g de ácido salicílico.}}
 \end{array}$$

Tabla 4.5. Fórmula del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano al 1.5%.

Componente	Porcentaje (%)	f.u.	F.M.
Ácido salicílico	2	1.9733 g	3.9466 g
Quitosano	1.5	1.5021 g	3.0042 g
Propilenglicol	50	50 ml	100 ml
Metil-parabeno	0.18	0.18 g	0.36 g
Propil-parabeno	0.02	0.02 g	0.04 g
Ácido cítrico	2	2.0002 g	4.0006 g
Alcohol potable	15	15 ml	30 ml
Aroma (naranja)	0.1	0.1 ml	0.2 ml
Agua destilada c.s.p.	c.s.p.	29.2 ml	58.4 ml

Con esta formulación se determinó que cada 100 g de gel de quitosano al 1.5 % contienen 1,9733 g de ácido salicílico.

4.3.2.4. Fórmula del gel de Quitosano al 2%

$$\begin{array}{rcl}
 100 \% & \longleftarrow & 4.0036 \text{ g de polvo} \\
 99.85 \% & \longrightarrow & x \\
 & & x = \mathbf{3,9976 \text{ g de ácido salicílico.}}
 \end{array}$$

Tabla 4.6. Fórmula del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano al 2%.

Componente	Porcentaje (%)	f.u.	F.M.
Ácido salicílico	2	1.9988 g	3.9976 g
Quitosano	2	2.0026 g	4.0052 g
Propilenglicol	50	50 ml	100 ml
Metil-parabeno	0.18	0.18 g	0.36 g
Propil-parabeno	0.02	0.02 g	0.04 g
Ácido cítrico	2	2.0025 g	4.0050 g
Alcohol potable	15	15 ml	30 ml
Aroma (naranja)	0.1	0.1 ml	0.2 ml
Agua destilada c.s.p.	c.s.p.	28.7 ml	57.4 ml

Con esta formulación se determinó que cada 100 g de gel de quitosano al 2 % contienen 1,9733 g de ácido salicílico.

4.4. Control del producto terminado.

4.4.1. Gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante carbomer 940 al 1,5 %.

4.4.1.1. Parámetros Organolépticos.

- **Aspecto:** gel homogéneo al tacto, libre de grumos.
- **Color:** opaco, ligeramente amarillento.
- **Olor:** característico a naranja.

4.4.1.2. Parámetros Físicos.

- **Determinación de la densidad relativa.**

$$W_1 = \text{balón vacío} = 8.2344 \text{ g}$$

$$W_2 = \text{balón con agua} = 18.4750 \text{ g}$$

$$W_3 = \text{balón con muestra} = 18.8816 \text{ g}$$

$$\rho = \frac{18.8816 \text{ g} - 8.2344 \text{ g}}{18.4750 \text{ g} - 8.2344 \text{ g}}$$

$$\rho = 1.0397$$

Valores de densidad relativa del gel de ácido salicílico al 2 % usando como gelificante carbomer 940 1.5%.

Repeticiones	Densidad relativa
R1	1.0397
R2	1.0398
R3	1.0398
\bar{X}	1.0398

La densidad relativa que presenta el gel es de 1.0398.

- **Determinación del pH.**

Valores de pH del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante carbomer 940 al 1,5%.

Repeticiones	pH
R1	4.82
R2	4.88
R3	4.86
\bar{X}	4.85

El pH que tiene el gel es de 4.85.

- **Determinación de la viscosidad.**

Tabla 4.7. Valores de viscosidad del gel de ácido salicílico al 2 % usando como gelificante carbomer 940 1.5%.

Temperatura de la muestra; °C	No. de spindle	Velocidad r.p.m.	% de torque	Repeticiones	Viscosidad; cP
25.3	6	50	54.2	R1	15470
			53,7	R2	15442
			52,0	R2	15430
				\bar{X}	15547,33

La viscosidad del gel es de 15447.33 cP.

4.4.1.3. Parámetros Químicos.

- **Identificación del gel de ácido salicílico según la USP XXX:**

Pesar aproximadamente 5 g de gel y añadir 25 ml de alcohol y agitar hasta completa disolución del gel, añadir unas gotas de fenolftaleína, añadir hidróxido de sodio

0,1N hasta obtener un color rosa. Filtrar 5 ml de la solución obtenida y agregar 1 ml de cloruro férrico al filtrado: se desarrolla un color violeta. Al agregar 1 ml de ácido acético 6N el color violeta no cambia. Al agregar 1 ml de ácido clorhídrico 6N el color violeta debe desaparecer y debe producirse una pequeña cantidad de precipitado blanco.

- **Valoración del gel de ácido salicílico según la USP XXX:**

Calculo de la cantidad de principio en el gel:

$$\begin{array}{lcl} 100 \text{ g de gel} & \longleftarrow & 1.9697 \text{ g de ácido salicílico} \\ 4.9819 \text{ g de gel} & \longrightarrow & x \\ \mathbf{x = 0.0981284 \text{ g de ácido salicílico}} \\ \mathbf{x = 98.1284 \text{ mg de ácido salicílico}} \end{array}$$

$$\% \text{ dep. a. en el gel} = \frac{N_{NaOH} * V_{NaOH} * Eq * 100}{pesop. a.}$$

$$\% \text{ dep. a. en el gel} = \frac{0,1001 \text{ N} * 7,1 \text{ ml} * 138,1 * 100}{98,1284 \text{ mg}}$$

$$\% \text{ de p. a. en el gel} = \mathbf{100.02 \%}$$

Tabla 4.8. Valoración volumétrica del porcentaje de principio activo del gel de ácido salicílico al 2 % usando como gelificante carbomer 940 1.5%.

Volumen de NaOH; ml	Peso del gel; g	Peso de p.a.; mg	% Porcentaje
7.1	4,9819	98,1284	100.02
7.3	5,1264	100.9747	99.94
7.4	5,1976	102.3771	99.92
Media =			99.96

El porcentaje de ácido salicílico es de 99.96%, dato que se encuentra dentro de las especificaciones de la USPXXX.

4.4.1.4. Parámetros microbiológicos

Resultados del análisis microbiológico del gel de ácido salicílico al 2 % usando como gelificante carbomer 940 1.5%.

Ensayo	Resultado
Mesófilos aerobios totales	$< 10^2$ ufc/g
Mohos y levaduras	$< 10^1$ ufc/g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia

Los parámetros microbiológicos determinados, luego de realizarse los cálculos respectivos, se encuentran dentro de las especificaciones de la USPXXX.

4.4.2. Gel de ácido salicílico al 2 % utilizando como gelificante quitosano al 1 %.

4.4.2.1. Parámetros Organolépticos.

- **Aspecto:** gel homogéneo al tacto, libre de grumos.
- **Color:** límpido, ligeramente amarillento.
- **Olor:** característico a naranja.

4.4.2.2. Parámetros Físicos.

- **Determinación de la densidad relativa**

$$W_1 = \text{balón vacío} = 9.5148 \text{ g}$$

$$W_2 = \text{balón con agua} = 19.8156 \text{ g}$$

$$W_3 = \text{balón con muestra} = 20.1710 \text{ g}$$

$$\rho = \frac{20.1710 \text{ g} - 9.5148 \text{ g}}{19.8156 \text{ g} - 9.5148 \text{ g}}$$

$$\rho = 1.0345$$

Valores de densidad relativa del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1%.

Repeticiones	Densidad relativa
R1	1.0345
R2	1.0345
R3	1.0346
\bar{X}	1.0345

La densidad relativa que presenta el gel es de 1.0345.

- **Determinación del pH**

Valores de pH del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1%

Repeticiones	pH
R1	5.52
R2	5.56
R3	5.53
\bar{X}	5.54

El pH que presenta el gel es de 5.54.

- **Determinación de la viscosidad**

Tabla 4.9. Valores de viscosidad del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1%

Temperatura de la muestra; °C	No. de spindle	Velocidad r.p.m.	% de torque	Repeticiones	Viscosidad; cP
25.1	4	50	47.8	R1	3925
			44.3	R2	3916
			45.1	R2	3936
				\bar{X}	3924,67

La viscosidad del gel es de 3924.67 cP.

4.4.2.3. Parámetros Químicos.

- **Identificación del gel de ácido salicílico según la USP XXX:**

Pesar aproximadamente 5 g de gel y añadir 25 ml de alcohol y agitar hasta completa disolución del gel, añadir unas gotas de fenolftaleína, añadir hidróxido de sodio 0,1N hasta obtener un color rosa. Filtrar 5 ml de la solución obtenida y agregar 1 ml de cloruro férrico al filtrado: se desarrolla un color violeta. Al agregar 1 ml de ácido acético 6 N: el color violeta no debe cambiar. Al agregar 1 ml de ácido clorhídrico 6N el color violeta debe desaparecer y debe producirse una pequeña cantidad de precipitado blanco.

- **Valoración del gel de ácido salicílico según la USP XXX:**

Calculo de la cantidad de principio en el gel:

$$\begin{array}{ccc} 100 \text{ g de gel} & \longleftarrow & 1,9712 \text{ g de ácido salicílico} \\ 5,0624 \text{ g de gel} & \longrightarrow & x \end{array}$$

$$x = 0.0997900 \text{ g de ácido salicílico}$$

$$x = 99.7900 \text{ mg de ácido salicílico}$$

$$\% \text{ dep. a. en el gel} = \frac{N_{NaOH} * V_{NaOH} * Eq * 100}{pesop. a.}$$

$$\% \text{ dep. a. en el gel} = \frac{0,1001 \text{ N} * 7,2 \text{ ml} * 138,1 * 100}{99.7900 \text{ mg}}$$

$$\% \text{ de p. a. en el gel} = 99.74 \%$$

Tabla 4.10. Valoración volumétrica del porcentaje de principio activo del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1%.

Volumen de NaOH; ml	Peso del gel; g	Peso de p.a.; mg	% Porcentaje
7.2	5.0624	99.7900	99.74
6.9	4.8341	95.2897	100.10
7.3	5.1245	101.0141	99.90
Media =			99.91

El porcentaje de ácido salicílico es de 99.91%, dato que se encuentra dentro de las especificaciones de la USPXXX.

4.4.2.4. Parámetros microbiológicos.

Resultados del análisis microbiológico del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1%.

Ensayo	Resultado
Mesófilos aerobios totales	< 10 ² ufc/g
Mohos y levaduras	< 10 ¹ ufc/g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia

Los parámetros microbiológicos determinados, luego de realizarse los cálculos respectivos, se encuentran dentro de las especificaciones de la USPXXX.

4.4.3. Gel de ácido salicílico al 2 % utilizando como gelificante quitosano al 1,5 %.

4.4.3.1. Parámetros Organolépticos.

- **Aspecto:** gel homogéneo al tacto, libre de grumos.
- **Color:** límpido ligeramente amarillo.
- **Olor:** característico a naranja.

4.4.3.2. Parámetros Físicos.

- **Determinación de la densidad relativa.**

$$W_1 = \text{balón vacío} = 8,9588 \text{ g}$$

$$W_2 = \text{balón con agua} = 19,0678 \text{ g}$$

$$W_3 = \text{balón con muestra} = 19,4641 \text{ g}$$

$$\rho = \frac{19,4641 \text{ g} - 8,9588 \text{ g}}{19,0678 \text{ g} - 8,9588 \text{ g}}$$
$$\rho = 1.0392$$

Valores de densidad relativa del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1,5%

Repeticiones	Densidad relativa
R1	1.0392
R2	1.0392
R3	1.0391
\bar{X}	1.0392

La densidad relativa que tiene el gel es de 1.0392.

- **Determinación del pH**

Valores del pH del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1,5%

Repeticiones	pH
R1	5.22
R2	5.24
R3	5.22
\bar{X}	5.23

El pH que tiene el gel es de 5.23.

- **Determinación de la viscosidad**

Tabla 4.11. Valores de viscosidad del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1,5%

Temperatura de la muestra; °C	No. de spindle	Velocidad r.p.m.	% de torque	Repeticiones	Viscosidad; cP
25.1	6	50	36,5	R1	17600
			37,8	R2	17580
			36,0	R2	17550
				\bar{X}	17576,67

La viscosidad resultante que tiene el gel es de 17576.67 cP.

4.4.3.3. Parámetros Químicos

- **Identificación del gel de ácido salicílico según la USP XXX:**

Pesar aproximadamente 5 g de gel y añadir 25 ml de alcohol y agitar hasta completa disolución del gel, añadir unas gotas de fenolftaleína, añadir hidróxido de sodio 0,1N hasta obtener un color rosa. Filtrar 5 ml de la solución obtenida y agregar 1 ml de cloruro férrico al filtrado: se desarrolla un color violeta. Agregar 1 ml de ácido acético 6N: el color no debe cambiar. Al agregar 1 ml de ácido clorhídrico 6N el color violeta debe desaparecer y debe producirse una pequeña cantidad de precipitado blanco.

- **Valoración del gel de ácido salicílico según la USP XXX:**

Calculo de la cantidad de principio en el gel:

$$\begin{array}{ccc} 100 \text{ g de gel} & \longleftarrow & 1,9733 \text{ g de ácido salicílico} \\ 4,9107 \text{ g de gel} & \longrightarrow & x \end{array}$$

$$x = 0.0969028 \text{ g de ácido salicílico}$$

$$x = 96.9028 \text{ mg de ácido salicílico}$$

$$\% \text{ dep. a. en el gel} = \frac{N_{NaOH} * V_{NaOH} * Eq * 100}{\text{pesop. a.}}$$

$$\% \text{ dep. a. en el gel} = \frac{0,1001 \text{ N} * 7,0 \text{ ml} * 138,1 * 100}{96.9028 \text{ mg}}$$

$$\% \text{ de p. a. en el gel} = 99.86\%$$

Tabla 4.12. Valoración volumétrica del porcentaje de principio activo del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1,5%.

Volumen de NaOH; ml	Peso del gel; g	Peso de p.a.; mg	% Porcentaje
7.0	4.9107	96.9028	99.86
7.5	5.2520	103.6377	100.04
7.1	4.9758	98.1874	99.96
Media =			99.95

El porcentaje de ácido salicílico es de 99.95 %, dato que se encuentra dentro de las especificaciones de la USPXXX.

4.4.3.4. Parámetros microbiológicos.

Resultados del análisis microbiológico del gel de ácido salicílico al 2% usando como gelificante quitosano al 1,5%.

Ensayo	Resultado
Mesófilos aerobios totales	$< 10^3$ ufc/g
Mohos y levaduras	$< 10^2$ ufc/g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia

Los parámetros microbiológicos determinados, luego de realizarse los cálculos respectivos, se encuentran dentro de las especificaciones de la USPXXX.

4.4.4. Gel de ácido salicílico al 2 % utilizando como gelificante quitosano al 2 %.

4.4.4.1. Parámetros Organolépticos.

- **Aspecto:** Gel heterogéneo al tacto, formación de una pasta con grumos.
- **Color:** Amarillento característico.
- **Olor:** Característico a naranja.

Los parámetros organolépticos no son los apropiados, como lo muestra el boletín de control del producto terminado (ver sección 4.5.1.4), el gel elaborado no se encuentra dentro de las especificaciones de la USP XXX, es por eso que no se realizó el análisis de los demás parámetros.

4.5. Boletines de control.

4.5.1. Boletín de control del principio activo.

ÁCIDO SALICÍLICO			
Producto: Ácido salicílico		Fecha de producción: 11-06-2013	
		Fecha de expiración: 11-04-2016	
Lote: 462		Fecha de análisis: 19-02-2013	
PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
CONTROLES ORGANOLÉPTICOS			
Color	Blanco	Blanco	Cumple
Olor	Inodoro	Inodoro	Cumple
Aspecto	Cristales aciculares o polvo cristalino	Polvo cristalino	Cumple
CONTROLES FÍSICOS			
Punto de fusión	158 – 161 °C	160 °C	Cumple
Solubilidad			
Agua	poco soluble	poco soluble	Cumple
Agua en ebullición	soluble	soluble	Cumple
Alcohol	moderadamente soluble	moderadamente soluble	Cumple
Éter	fácilmente soluble	fácilmente soluble	Cumple
Cloroformo	fácilmente soluble	fácilmente soluble	Cumple
Pérdida por secado	No más de 0.5 %	0.01%	Cumple
Residuo de ignición	No más de 0.05 %	0.03%	Cumple
Cloruros	No más de 0.014 %	0.002%	Cumple
Sulfatos	No más de 0.02 %	0.003%	Cumple
Metales pesados	No más de 0.002 %	Cumple	Cumple
CONTROLES QUÍMICOS			
Identificación	Responde al test de salicilatos	Positivo	Cumple
Pureza	99.5 – 101.0%	99,85 %	Cumple
DISPOSICIÓN: APROBADO			

4.5.2. Boletines del producto terminado.

4.5.2.1. Boletín del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante carbomer 940 1.5%.

GEL DE ÁCIDO SALICÍLICO AL 2 % UTILIZANDO COMO GELIFICANTE CARBOMER 1.5%			
Producto: Gel de ácido salicílico al 2%		Fecha de elaboración : 19-02-2013	
Lote: 001		Fecha de análisis : 20-02-2013	
PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
CONTROLES ORGANOLÉPTICOS			
Color	Ligeramente amarillo	Ligeramente amarillo	Cumple
Olor	Característico a naranja	Característico a naranja	Cumple
Aspecto	Homogéneo sin grumos	Homogéneo sin grumos	Cumple
CONTROLES FÍSICOS			
pH	4.5 - 5.5	4,85	Cumple
Densidad relativa	1.0398 ± 0.0520	1,0398	Cumple
Viscosidad	15447.33 ± 772.37 cP	15447,33 cP	Cumple
CONTROLES QUÍMICOS			
Identificación	Reacción con cloruro férrico	Positivo	Cumple
Porcentaje de principio activo	Entre 90 y 110 %	99.96 %	Cumple
CONTROLES MICROBIOLÓGICOS			
Mesófilos aerobios totales	$\leq 10^2$ ufc/g	$<10^2$ ufc/g	Cumple
Mohos y levaduras	$\leq 10^1$ ufc/g	$<10^1$ ufc/g	Cumple
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Ausencia	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Ausencia	Cumple
DISPOSICIÓN: APROBADO			

4.5.2.2. Boletín del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano 1%.

GEL DE ÁCIDO SALICÍLICO AL 2 % UTILIZANDO COMO GELIFICANTE QUITOSANO 1%			
Producto: Gel de ácido salicílico al 2%		Fecha de elaboración : 19-02-2013	
Lote: 001		Fecha de análisis : 20-02-2013	
PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
CONTROLES ORGANOLÉPTICOS			
Color	Ligeramente amarillo	Ligeramente amarillo	Cumple
Olor	Característico a naranja	Característico a naranja	Cumple
Aspecto	Homogéneo sin grumos	Homogéneo sin grumos	Cumple
CONTROLES FÍSICOS			
pH	4,5-5,5	5,54	Cumple
Densidad relativa	1.0345 ± 0.0517	1,0345	Cumple
Viscosidad	3924.67 ± 196.23 cP	3924,67 cP	Cumple
CONTROLES QUÍMICOS			
Identificación	Reacción con cloruro férrico	Positivo	Cumple
Porcentaje de principio activo	Entre 90 y 110 %	99.91 %	Cumple
CONTROLES MICROBIOLÓGICOS			
Mesófilos aerobios totales	$\leq 10^2$ ufc/g	<10 ² ufc/g	Cumple
Mohos y levaduras	$\leq 10^1$ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	Cumple
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Ausencia	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Ausencia	Cumple
DISPOSICIÓN: APROBADO			

4.5.2.3. Boletín del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano 1.5%.

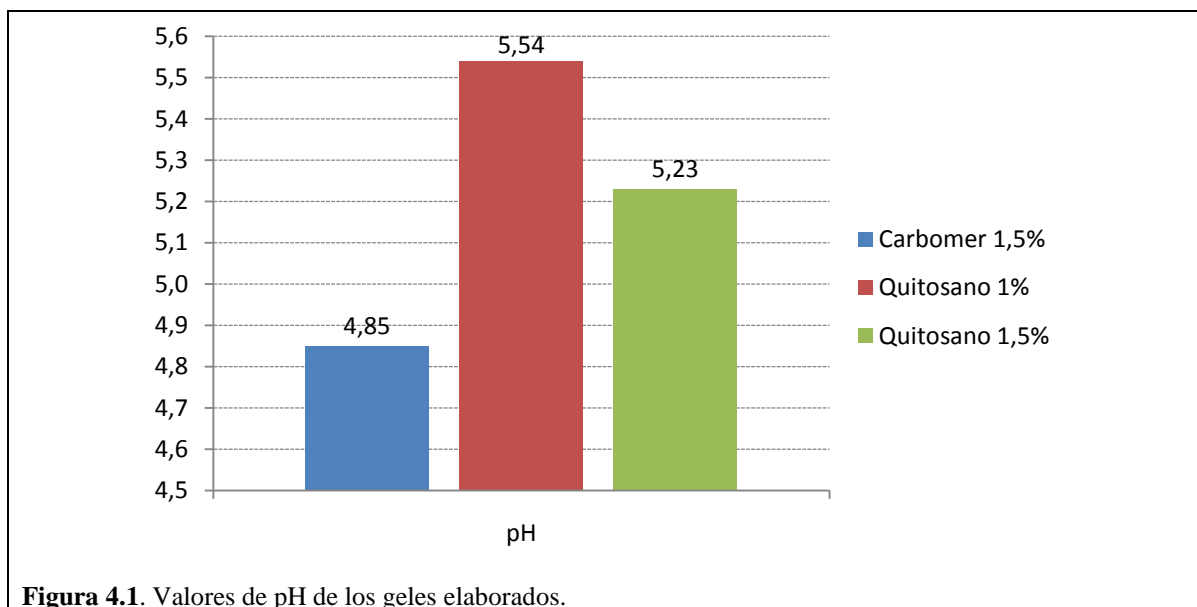
GEL DE ÁCIDO SALICÍLICO AL 2 % UTILIZANDO COMO GELIFICANTE QUITOSANO 1,5%			
Producto: Gel de ácido salicílico al 2%		Fecha de elaboración : 19-02-2013	
Lote: 001		Fecha de análisis : 20-02-2013	
PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
CONTROLES ORGANOLÉPTICOS			
Color	Ligeramente amarillo	Ligeramente amarillo	Cumple
Olor	Característico a naranja	Característico a naranja	Cumple
Aspecto	Homogéneo sin grumos	Homogéneo sin grumos	Cumple
CONTROLES FÍSICOS			
pH	4.5 – 5.5	5,23	Cumple
Densidad relativa	1,3092 ± 0,0655	1,0392	Cumple
Viscosidad	17576.67 ± 878.83 cP	17576,67 cP	Cumple
CONTROLES QUÍMICOS			
Identificación	Reacción con cloruro férrico	Positivo	Cumple
Porcentaje de principio activo	Entre 90 y 110 %	99.95%	Cumple
CONTROLES MICROBIOLÓGICOS			
Mesófilos aerobios totales	$\leq 10^2$ ufc/g	$<10^2$ ufc/g	Cumple
Mohos y levaduras	$\leq 10^1$ ufc/g	$<10^1$ ufc/g	Cumple
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Ausencia	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Ausencia	Cumple
DISPOSICIÓN: APROBADO			

4.5.2.4. Boletín del gel de ácido salicílico al 2% utilizando como gelificante quitosano 2 %.

GEL DE ÁCIDO SALICÍLICO AL 2 % UTILIZANDO COMO GELIFICANTE QUITOSANO 2%			
Producto: Gel de ácido salicílico al 2%		Fecha de elaboración : 19-02-2013	
Lote: 001		Fecha de análisis : 20-02-2013	
PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
CONTROLES ORGANOLÉPTICOS			
Color	Amarillo	Amarillo	Cumple
Olor	Característico a naranja	Característico a naranja	Cumple
Aspecto	Homogéneo sin grumos	Heterogéneo con grumos	No cumple
CONTROLES FÍSICOS			
pH	NA	N/A	N/A
Densidad relativa	NA	N/A	N/A
Viscosidad	NA	N/A	N/A
CONTROLES QUÍMICOS			
Identificación	Reacción con cloruro férrico	N/A	N/A
Porcentaje de principio activo	Entre 90 y 110 %	N/A	N/A
CONTROLES MICROBIOLÓGICOS			
Mesófilos aerobios totales	$\leq 10^2$ ufc/g	N/A	N/A
Mohos y levaduras	$\leq 10^1$ ufc/g	N/A	N/A
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	N/A	N/A
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	N/A	N/A
DISPOSICIÓN: RECHAZADO			

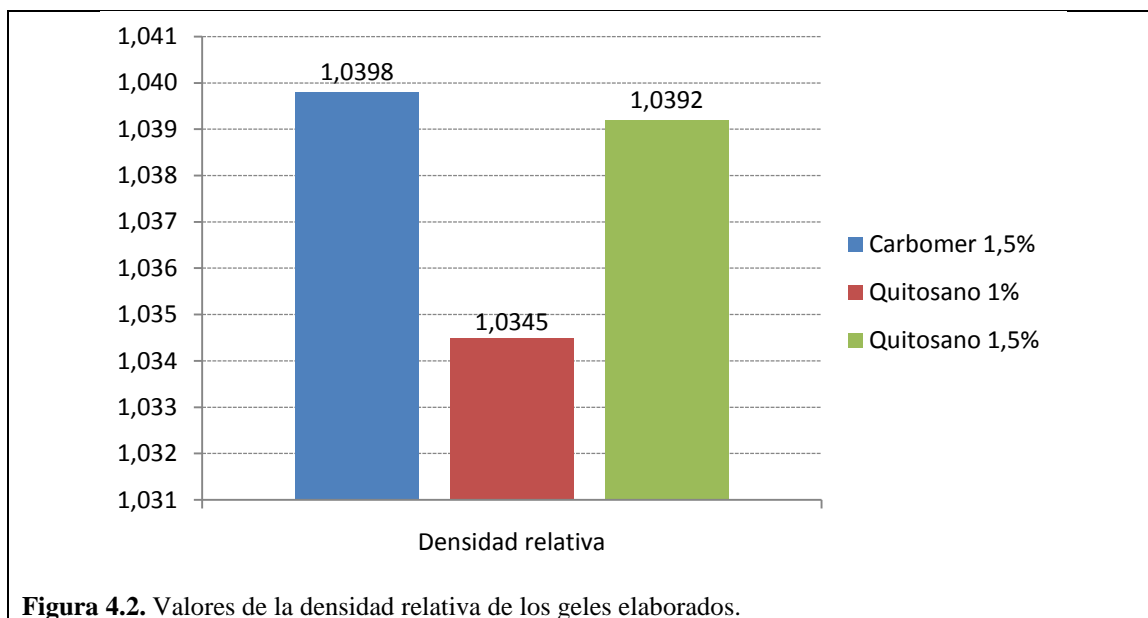
4.6. Representación gráfica de los resultados de los geles luego de ser elaborados.

4.6.1. pH



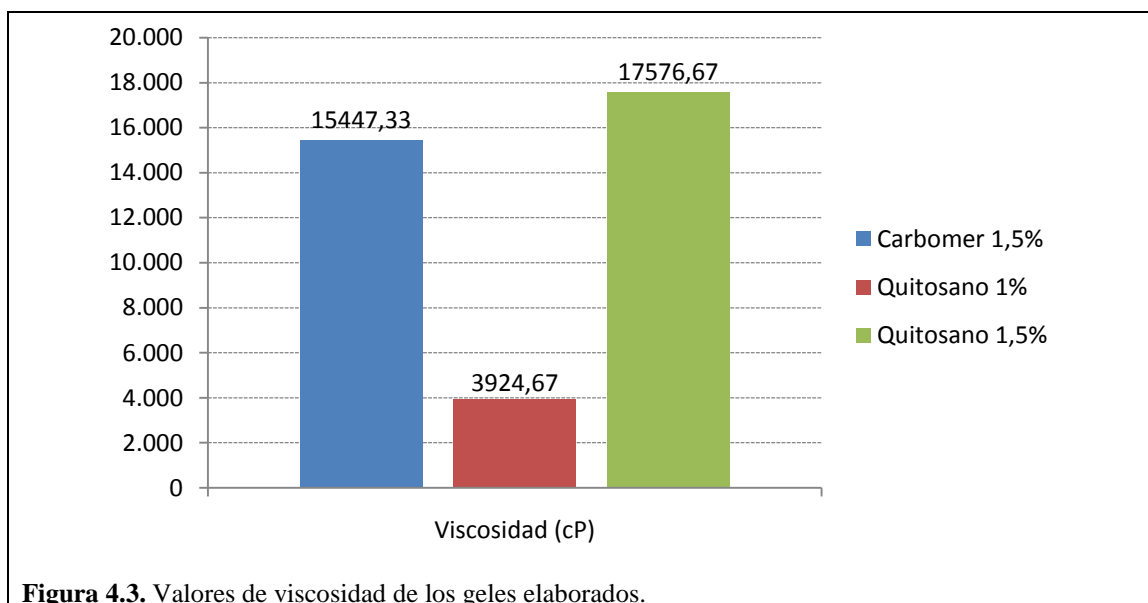
Interpretación: Los geles de ácido salicílico elaborados con quitosano tienen mayor alcalinidad que el gel de carbomer, sin embargo los tres geles se encuentran dentro de las especificaciones.

4.6.2. Densidad Relativa



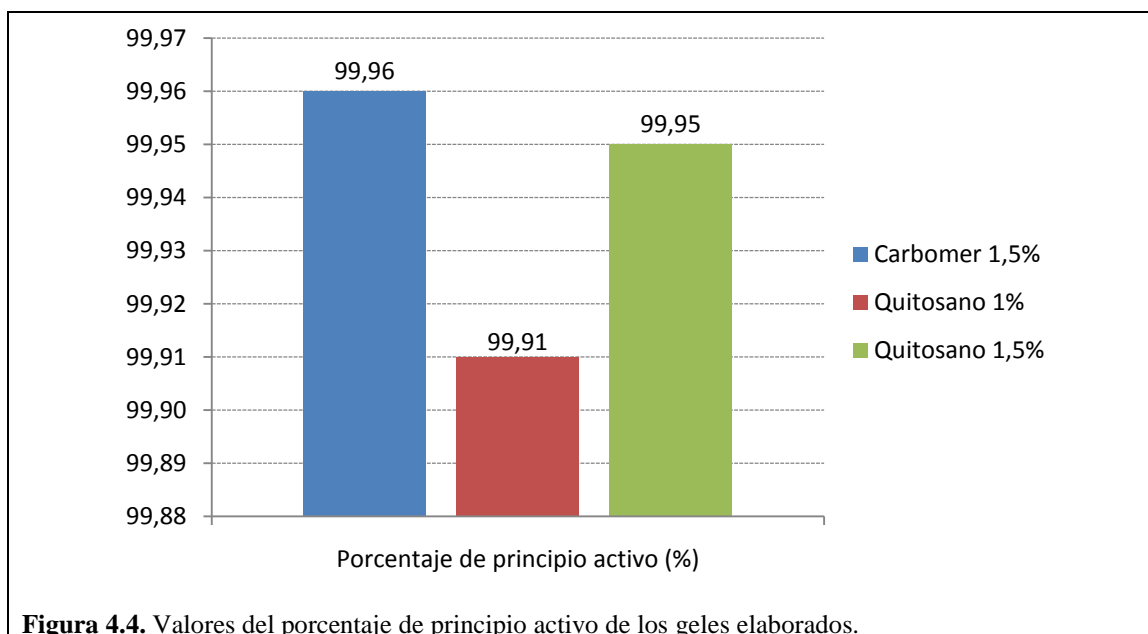
Interpretación: El gel que tiene menor densidad relativa es el gel de quitosano al 1%, mientras que los otros dos geles son casi iguales.

4.6.3. Viscosidad



Interpretación: Existe mucha diferencia en la viscosidad entre los geles de quitosano, por tanto el porcentaje de quitosano que se utilizó en la formulación definirá la viscosidad del gel. El gel de carbomer 940 al 1.5% y el gel de quitosano al 1.5%, tienen similar viscosidad.

4.6.4. Porcentaje de principio activo



Interpretación: No existe mucha diferencia entre los tres geles elaborados en cuanto al porcentaje de ácido salicílico que contienen, y todos se encuentran dentro de las especificaciones.

4.7. Análisis estadístico de los resultados.

4.7.1. Análisis estadístico del pH en producto terminado.

El diseño estadístico usado es un Diseño Completamente al Azar con 3 tratamientos y 3 repeticiones siendo un total de 9 unidades estudiadas mediante un análisis de varianza y la prueba de significancia de Tukey.

Tabla 4.13. Diseño Completamente al Azar (DCA) – pH.

Tratamientos		Repeticiones			suma	promedio
		R1	R2	R3		
T1	Gel de carbomer al 1.5%	4,82	4,88	4,85	14,55	4,85
T2	Gel de quitosano al 1%	5,52	5,56	5,54	16,62	5,54
T3	Gel de quitosano al 1.5%	5,22	5,24	5,22	15,68	5,23
suma					46,85	15,62
promedio					15,62	5,21

Hipótesis:

Ho: hipótesis nula: gel carbomer 1.5% = gel de quitosano 1% = gel de quitosano 1.5%.

Ha: hipótesis alternativa: gel de carbomer 1.5% \neq gel de quitosano 1% \neq gel de quitosano 1.5%

Nota: En las hipótesis propuestas no se toma en consideración al gel de ácido salicílico con quitosano al 2%, debido a que éste no cumple con los controles organolépticos y por tanto no se realizaron los demás controles.

Tabla 4.14. Análisis de Varianza (ADEVA) – pH.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F (calculada)	Probabilidad	F (tabulada)
Entre grupos	0,7162	2	0,358078	749,4651	$6,3373 \times 10^{-8}$	5,1433
Dentro de los grupos	0,0029	6	0,000478			
Total	0,71902	8				

Interpretación de los resultados.

Debido a que $F_{calculado} (749,4651) > F_{tabulado} (5.1433)$ se acepta la hipótesis alternativa (H_a) y se concluye que el pH entre los tratamientos si presenta diferencia significativa a un intervalo de confianza de 95%.

Por tanto, al existir diferencia significativa entre los tratamientos es necesario realizar el análisis funcional con la prueba de Tukey.

Prueba de Tukey- pH.

$$\text{Valor de Tukey} = \text{Valor de Tukey tabulado} * (S_x)$$

Donde:

$$\text{Valor de Tukey tabulado} = (p * f)(\alpha)$$

p = Número de tratamientos.

f = grado de libertad del error.

α = Nivel de significancia, al 5% en la Tabla de Tukey.

Por tanto, el valor tabulado de Tukey para 3 tratamiento, con 6 grados de libertad y con un α de 0,05 (95% de confianza), es de **4.34**

(S_x) = error estándar de las medias y es igual a:

$$S_x = \sqrt{\frac{CME}{r}}$$

CME = Cuadrado medio del error.

r = número de repeticiones por tratamiento.

$$S_x = \sqrt{\frac{CME}{r}} = \sqrt{\frac{0,000478}{3}}$$

$$S_x = 0.01262$$

$$\text{Valor de Tukey} = 4.34 * 0.01290 = 0.0547$$

Orden descendente de las medias.

T2	\bar{X} Gel de quitosano al 1%	5,54
T3	\bar{X} Gel de quitosano al 1.5%	5,23
T1	\bar{X} Gel de carbomer al 1.5%	4,85

Tabla 4.15. Prueba de Tukey – pH

Comparación	Diferencia de medias	Valor de Tukey	Significancia
T2 - T3	0,31	0,0547	S.
T2 - T1	0,69	0,0547	S.
T3 –T1	0,38	0,0547	S.

Criterio de significancia:

- Si la diferencia de las medias de los resultados es **menor** que el valor de Tukey calculado se concluye que no existen diferencias significativas (N.S) entre los tratamientos y se considera que son estadísticamente iguales.
- Si la diferencia de las medias de los resultados es **mayor** que el valor de Tukey calculado se concluye que existen diferencias significativas (S) entre los tratamientos y se considera que son estadísticamente diferentes.

Interpretación de los resultados:

Comparando estadísticamente los tratamientos: T2 (gel de quitosano al 1%) con T3 (gel de quitosano al 1.5%), T2 (gel de quitosano al 1%) con T1 (gel de carbomer al 1.5%) y T3 (gel de quitosano al 1.5%) con T1 (gel de carbomer al 1.5%), se puede constatar que existen diferencias significativas con respecto al valor del pH de los geles.

4.7.2. Análisis estadístico de la densidad relativa en producto terminado

El diseño estadístico usado es un Diseño Completamente al Azar con 3 tratamientos y 3 repeticiones siendo un total de 9 unidades estudiadas mediante un análisis de varianza y la prueba de significancia de Tukey.

Tabla 4.16. Diseño Completamente al Azar (DCA) – densidad relativa

Tratamientos		Repeticiones			suma	promedio
		R1	R2	R3		
T1	Gel de carbomer al 1.5%	1,0397	1,0398	1,0398	3,1193	1,0398
T2	Gel de quitosano al 1%	1,0345	1,0345	1,0346	3,1036	1,0345
T3	Gel de quitosano al 1.5%	1,0392	1,0392	1,0391	3,1175	1,0392
suma					9,3404	3,1135
promedio					3,1135	1,0378

Hipótesis:

Ho: hipótesis nula: gel carbomer 1.5% = gel de quitosano 1% = gel de quitosano 1.5%.

Ha: hipótesis alternativa: gel de carbomer 1.5% \neq gel de quitosano 1% \neq gel de quitosano 1.5%.

Tabla 4.17. Análisis de Varianza (ADEVA) – densidad relativa.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F (calculada)	Probabilidad	F (tabulada)
Entre grupos	$4,92 \times 10^{-5}$	2	$2,4 \times 10^{-5}$	7382,333	$6,7027 \times 10^{-11}$	5,1433
Dentro de los grupos	2×10^{-8}	6	$3,33 \times 10^{-9}$			
Total	$4,92 \times 10^{-5}$	8				

Interpretación de los resultados.

Debido a que ***F calculado (7382,33) > F tabulado (5.1433)*** se acepta la hipótesis alternativa (Ha) y se concluye que la densidad relativa entre los tratamientos si presentan diferencia significativa a un intervalo de confianza de 95%.

Por tanto, al existir diferencia significativa entre los tratamientos es necesario realizar el análisis funcional con la prueba de Tukey.

Prueba de Tukey- densidad relativa.

$$\text{Valor de Tukey} = \text{Valor de Tukey tabulado} * (S_x)$$

$$S_x = 3.33 \times 10^{-5}$$

$$\text{Valor de Tukey} = 4.34 * 3.33 \times 10^{-5} = 1.44 \times 10^{-4}$$

Orden descendente de las medias.

T1	\bar{X} Gel de carbomer al 1.5%	1,0398
T3	\bar{X} Gel de quitosano al 1.5%	1,0392
T2	\bar{X} Gel de quitosano al 1%	1,0345

Tabla 4.18. Prueba de Tukey – densidad relativa.

Comparación	Diferencia de medias	Valor de Tukey	Significancia
T1 - T3	6×10^{-4}	1.44×10^{-4}	S
T1 – T2	$5,3 \times 10^{-3}$	1.44×10^{-4}	S
T3 –T2	$4,7 \times 10^{-3}$	1.44×10^{-4}	S

Interpretación de los resultados:

Comparando estadísticamente los tratamientos: T1 (gel de carbomer al 1.5%) con T3 (gel de quitosano al 1.5%), T1 (gel de carbomer al 1.5%) con T2 (gel de quitosano al 1%) y T3 (gel de quitosano al 1.5%) con T2 (gel de quitosano al 1%), se puede constatar que existen diferencias significativas entre estos tratamientos según los valores de densidad relativa de los geles.

4.7.3. Análisis estadístico de la viscosidad en producto terminado.

El diseño estadístico usado es un Diseño Completamente al Azar con 3 tratamientos y 3 repeticiones siendo un total de 9 unidades estudiadas mediante un análisis de varianza y la prueba de significancia de Tukey.

Tabla 4.19. Diseño Completamente al Azar (DCA) – viscosidad.

Tratamientos		Repeticiones			suma	promedio
		R1	R2	R3		
T1	Gel de carbomer al 1.5%	15470	15442	15430	46342	15447,33
T2	Gel de quitosano al 1%	3925	3916	3933	11774	3924,67
T3	Gel de quitosano al 1.5%	17600	17580	17550	52730	17576,67
suma					110846	36948,67
promedio					36948,67	12316,22

Hipótesis:

Ho: hipótesis nula: gel carbomer 1.5% = gel de quitosano 1% = gel de quitosano 1.5%.

Ha: hipótesis alternativa: gel de carbomer 1.5% \neq gel de quitosano 1% \neq gel de quitosano 1.5%

Tabla 4.20. Análisis de Varianza (ADEVA) – viscosidad.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F (calculada)	Probabilidad	F (tabulada)
Entre grupos	323683011,6	2	161841505,8	430811,462	$3,3767 \times 10^{-16}$	5,1433
Dentro de los grupos	2254	6	375,667			
Total	323685265,6	8				

Interpretación de los resultados.

Debido a que $F_{calculado} (430811,462) > F_{tabulado} (5,1433)$ se acepta la hipótesis alternativa (H_a) y se concluye que la viscosidad entre los tratamientos si presentan diferencia significativa a un intervalo de confianza de 95%.

Por tanto, al existir diferencia significativa entre los tratamientos es necesario realizar el análisis funcional con la prueba de Tukey.

Prueba de Tukey- viscosidad.

$$\text{Valor de Tukey} = \text{Valor de Tukey tabulado} * (S_x)$$

$$S_x = 11.1902$$

$$\text{Valor de Tukey} = 4.34 * 11.1902 = 48.56$$

Orden descendente de las medias

T3	\bar{X} Gel de quitosano al 1.5%	17576,67
T1	\bar{X} Gel de carbomer al 1.5%	15447,33
T2	\bar{X} Gel de quitosano al 1%	3924,67

Tabla 4.21. Prueba de Tukey – viscosidad

Comparación	Diferencia de medias	Valor de Tukey	Significancia
T3 – T1	2129,34	48.56	S
T3 – T2	13652	48.56	S
T1 – T2	11522,66	48.56	S

Interpretación de los resultados:

Comparando estadísticamente los tratamientos: T3 (gel de quitosano al 1.5%) con T1 (gel de carbomer al 1.5%), T3 (gel de quitosano al 1.5%) con T2 (gel de quitosano al 1%) y T1 (gel de

carbomer al 1.5%) con T2 (gel de quitosano al 1%) se pueden constatar que existen diferencias significativas en la densidad relativa de los geles.

4.7.4. Análisis estadístico del porcentaje del principio activo en producto terminado.

El diseño estadístico usado es un Diseño Completamente al Azar con 3 tratamientos y 3 repeticiones siendo un total de 9 unidades analizadas mediante un análisis de varianza y la prueba de significancia de Tukey.

Tabla 4.22. Diseño Completamente al Azar (DCA) – porcentaje de principio activo

Tratamientos		Repeticiones			suma	promedio
		R1	R2	R3		
T1	Gel de carbomer al 1.5%	100,02	99,94	99,92	299,88	99,96
T2	Gel de quitosano al 1%	99,74	100,10	99,90	299,65	99,88
T3	Gel de quitosano al 1.5%	99,86	100,04	99,96	299,86	99,95
suma					899,43	299,81
promedio					299,81	99,94

Hipótesis:

Ho: hipótesis nula: gel carbomer 1.5% = gel de quitosano 1% = gel de quitosano 1.5%.

Ha: hipótesis alternativa: gel de carbomer 1.5% \neq gel de quitosano 1% \neq gel de quitosano 1.5%.

Tabla 4.23. Análisis de Varianza (ADEVA) – porcentaje de principio activo.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F (calculada)	Probabilidad	F (tabulada)
Entre grupos	0,01082	2	0,00541	0,55278	0,602085928	5,1433
Dentro de los grupos	0,05873	6	0,00979			
Total	0,06956	8				

Interpretación de los resultados.

Puesto que $F_{\text{calculado}} (0,55278) < F_{\text{tabulado}} (5,1433)$ se acepta la hipótesis nula (H_0) y se concluye que respecto al porcentaje de principio activo los tratamientos no presentan diferencia significativa a un intervalo de confianza de 95%.

Por tanto, al no existir diferencia significativa entre los tratamientos no es necesario realizar el análisis funcional con la prueba de Tukey.

4.8. Análisis estadístico de los resultados luego del estudio de estabilidad.

4.8.1. Análisis estadístico del pH.

El diseño estadístico usado es un Diseño Completamente al Azar con 3 tratamientos y 3 repeticiones siendo un total de 9 unidades analizadas mediante un análisis de varianza y la prueba de significancia de Tukey.

Tabla 4.24. Diseño Completamente al Azar (DCA) – pH (90 días).

Tratamientos		Repeticiones			suma	promedio
		R1	R2	R3		
T1	Gel de carbomer al 1.5%	4,22	4,25	4,24	12,71	4,24
T2	Gel de quitosano al 1%	4,55	4,56	4,50	13,61	4,54
T3	Gel de quitosano al 1.5%	4,49	4,46	4,42	13,37	4,46
suma					39,69	13,23
promedio					13,23	4,41

Hipótesis:

H_0 : hipótesis nula: gel carbomer 1.5% = gel de quitosano 1% = gel de quitosano 1.5%.

H_a : hipótesis alternativa: gel de carbomer 1.5% \neq gel de quitosano 1% \neq gel de quitosano 1.5%.

Tabla 4.25. Análisis de Varianza (ADEVA) – pH (90 días)

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F (calculada)	Probabilidad	F (tabulada)
Entre grupos	0,1448	2	0,0724	86,88	$3,7185 \times 10^{-5}$	5,1433
Dentro de los grupos	0,005	6	0,00083			
Total	0,1498	8				

Interpretación de los resultados.

Debido a que $F_{\text{calculado}} (86,88) > F_{\text{tabulado}} (5,1433)$ se acepta la hipótesis alternativa (H_a) y se concluye que el pH entre los tratamientos si presenta diferencia significativa a un intervalo de confianza de 95%.

Por tanto, al existir diferencia significativa entre los tratamientos es necesario realizar el análisis funcional con la prueba de Tukey.

Prueba de Tukey- pH.

$$\text{Valor de Tukey} = \text{Valor de Tukey tabulado} * (S_x)$$

$$S_x = 0,01663$$

$$\text{Valor de Tukey} = 4,34 * 0,01663 = 0,0721$$

Orden descendente de las medias.

T2	\bar{X} Gel de quitosano al 1%	4,54
T3	\bar{X} Gel de quitosano al 1.5%	4,46
T1	\bar{X} Gel de carbomer al 1.5%	4,24

Tabla 4.26. Prueba de Tukey – pH (90 días).

Comparación	Diferencia de medias	Valor de Tukey	Significancia
T3– T1	0,08	0,0721	S
T3– T2	0,30	0,0721	S
T1 –T2	0,22	0,0721	S

Interpretación de los resultados:

Comparando estadísticamente los tratamientos: T3 (gel de quitosano al 1.5%) con T1 (gel de carbomer al 1.5%), T3 (gel de quitosano al 1.5%) con T2 (gel de quitosano al 1%) y T1 (gel de carbomer al 1.5%) con T2 (gel de quitosano al 1%), se puede constatar que existen diferencias significativa con respecto al valor del pH de los geles.

4.8.2. Análisis estadístico de la densidad relativa

El diseño estadístico usado es un Diseño Completamente al Azar con 3 tratamientos y 3 repeticiones siendo un total de 9 unidades analizadas mediante un análisis de varianza y la prueba de significancia de Tukey.

Tabla 4.27. Diseño Completamente al Azar (DCA) – densidad relativa (90 días)

Tratamientos		Repeticiones			suma	promedio
		R1	R2	R3		
T1	Gel de carbomer al 1.5%	1,0310	1,0311	1,0311	3,0932	1,0311
T2	Gel de quitosano al 1%	1,0279	1,0279	1,0280	3,0838	1,0279
T3	Gel de quitosano al 1.5%	1,0322	1,0322	1,0321	3,0965	1,0322
suma					9,2735	3,0912
promedio					3,0912	1,0304

Hipótesis:

Ho: hipótesis nula: gel carbomer 1.5% = gel de quitosano 1% = gel de quitosano 1.5%.

Ha: hipótesis alternativa: gel de carbomer 1.5% \neq gel de quitosano 1% \neq gel de quitosano 1.5%.

Tabla 4.28. Análisis de Varianza (ADEVA) – densidad relativa (90 días)

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F (calculada)	Probabilidad	F (tabulada)
Entre grupos	$2,89 \times 10^{-5}$	2	$1,45 \times 10^{-5}$	4342,333	$3,2907 \times 10^{-10}$	5,1433
Dentro de los grupos	2×10^{-8}	6	$3,33 \times 10^{-9}$			
Total	$2,89 \times 10^{-5}$	8				

Interpretación de los resultados.

Debido a que $F_{calculado} (4342,33) > F_{tabulado} (5,1433)$ se acepta la hipótesis alternativa (Ha) y se concluye que la densidad relativa entre los tratamientos si presenta diferencia significativa a un intervalo de confianza de 95%.

Por tanto, al existir diferencia significativa entre los tratamientos es necesario realizar el análisis funcional con la prueba de Tukey.

Prueba de Tukey- densidad relativa.

$$\text{Valor de Tukey} = \text{Valor de Tukey tabulado} * (S_x)$$

$$S_x = 3,33 \times 10^{-5}$$

$$\text{Valor de Tukey} = 4,34 * 3,33 \times 10^{-5} = 1,44 \times 10^{-4}$$

Orden descendente de las medias.

T3	\bar{X} Gel de quitosano al 1.5%	1,0322
T1	\bar{X} Gel de carbomer al 1.5%	1,0311
T2	\bar{X} Gel de quitosano al 1%	1,0279

Tabla 4.29. Prueba de Tukey – densidad relativa (90 días).

Comparación	Diferencia de medias	Valor de Tukey	Significancia
T3– T1	$1,1 \times 10^{-3}$	1.44×10^{-4}	S
T3 – T2	$4,3 \times 10^{-3}$	1.44×10^{-4}	S
T1 –T2	$3,2 \times 10^{-3}$	1.44×10^{-4}	S

Interpretación de los resultados:

Comparando estadísticamente los tratamientos: T3 (gel de quitosano al 1.5%) conT1 (gel de carbomer al 1.5%), T3 (gel de quitosano al 1.5%) conT2 (gel de quitosano al 1%) y T1 (gel de carbomer al 1.5%) conT2 (gel de quitosano al 1%), se puede constatar que existen diferencias significativas entre estos tratamientos según los valores de densidad relativa de los geles.

4.8.3. Análisis estadístico de la viscosidad.

El diseño estadístico usado es un Diseño Completamente al Azar con 3 tratamientos y 3 repeticiones siendo un total de 9 unidades analizadas mediante un análisis de varianza y la prueba de significancia de Tukey.

Tabla 4.30. Diseño Completamente al Azar (DCA) – viscosidad (90 días)

Tratamientos		Repeticiones			suma	promedio
		R1	R2	R3		
T1	Gel de carbomer al 1.5%	11040	11096	11080	33216,00	11072,00
T2	Gel de quitosano al 1%	2760	2768	2742	8270,00	2756,67
T3	Gel de quitosano al 1.5%	11613	11645	11616	34874,00	11624,67
suma					76360,00	25453,33
promedio					25453,33	8484,44

Hipótesis:

Ho: hipótesis nula: gel carbomer 1.5% = gel de quitosano 1% = gel de quitosano 1.5%.

Ha: hipótesis alternativa: gel de carbomer 1.5% \neq gel de quitosano 1% \neq gel de quitosano 1.5%.

Tabla 4.31. Análisis de Varianza (ADEVA) – viscosidad (90 días).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F (calculada)	Probabilidad	F (tabulada)
Entre grupos	148091632,9	2	74045816,44	168073,732	$5,686 \times 10^{-15}$	5,1433
Dentro de los grupos	2643,33	6	440,5556			
Total	148094276,2	8				

Interpretación de los resultados.

Debido a que ***F calculado* (168073,732) > *F tabulado* (5.1433)** se acepta la hipótesis alternativa (Ha) y se concluye que la viscosidad entre los tratamientos si presentan diferencia significativa a un intervalo de confianza de 95%.

Por tanto, al existir diferencia significativa entre los tratamientos es necesario realizar el análisis funcional con la prueba de Tukey.

Prueba de Tukey- viscosidad.

$$\text{Valor de Tukey} = \text{Valor de Tukey tabulado} * (S_x)$$

$$S_x = 12,118$$

$$\text{Valor de Tukey} = 4.34 * 12,118 = 52,59$$

Orden descendente de las medias.

T3	\bar{X} Gel de quitosano al 1.5%	11624,67
T1	\bar{X} Gel de carbomer al 1.5%	11072,00
T2	\bar{X} Gel de quitosano al 1%	2756,67

Tabla 4.32. Prueba de Tukey – viscosidad (90 días).

Comparación	Diferencia de medias	Valor de Tukey	Significancia
T3 – T1	552,67	52,59	S
T3 – T2	8868	52,59	S
T1 –T2	8315,33	52,59	S

Interpretación de los resultados:

Comparando estadísticamente los tratamientos: T3 (gel de quitosano al 1.5%) con T1 (gel de carbomer al 1.5%), T3 (gel de quitosano al 1.5%) con T2 (gel de quitosano al 1%) y T1 (gel de carbomer al 1.5%) con T2 (gel de quitosano al 1%) se pueden constatar que existen diferencias significativas en la densidad relativa de los geles.

4.8.4. Análisis estadístico del porcentaje de principio activo.

El diseño estadístico usado es un Diseño Completamente al Azar con 3 tratamientos y 3 repeticiones siendo un total de 9 unidades analizadas mediante un análisis de varianza y la prueba de significancia de Tukey.

Tabla 4.33. Diseño Completamente al Azar (DCA) – porcentaje de principio activo (90 días)

Tratamientos		Repeticiones			suma	promedio
		R1	R2	R3		
T1	Gel de carbomer al 1.5%	96,46	96,49	96,51	289,46	96,49
T2	Gel de quitosano al 1%	95,71	95,67	95,56	286,94	95,65
T3	Gel de quitosano al 1.5%	95,00	94,99	95,09	285,08	95,03
suma					861,48	287,16
promedio					287,16	95,72

Hipótesis:

Ho: hipótesis nula: gel carbomer 1.5% = gel de quitosano 1% = gel de quitosano 1.5%.

Ha: hipótesis alternativa: gel de carbomer 1.5% \neq gel de quitosano 1% \neq gel de quitosano 1.5%

Tabla 4.34. Análisis de Varianza (ADEVA) – porcentaje de principio activo (90 días)

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F (calculada)	Probabilidad	F (tabulada)
Entre grupos	3,2216	2	1,6108	498,1856	$2,144 \times 10^{-7}$	5,1433
Dentro de los grupos	0,0194	6	0,00323			
Total	3,241	8				

Interpretación de los resultados.

Puesto que $F_{calculado} (498,1856) > F_{tabulado} (5,1433)$ se acepta la hipótesis alternativa (H_a) y se concluye que respecto al porcentaje de principio activo entre los tratamientos si presentan diferencia significativa a un intervalo de confianza de 95%.

Por tanto, al existir diferencia significativa entre los tratamientos es necesario realizar el análisis funcional con la prueba de Tukey.

Prueba de Tukey- porcentaje de principio activo.

$$\text{Valor de Tukey} = \text{Valor de Tukey tabulado} * (S_x)$$

$$S_x = 0.0328$$

$$\text{Valor de Tukey} = 4.34 * 0.0328 = 0.1424$$

Orden descendente de las medias

T1	\bar{X} Gel de carbomer al 1.5%	96,49
T2	\bar{X} Gel de quitosano al 1%	95,65
T3	\bar{X} Gel de quitosano al 1.5%	95,03

Tabla 4.35. Prueba de Tukey – porcentaje de principio activo (90 días)

Comparación	Diferencia de medias	Valor de Tukey	Significancia
T1 – T2	0,84	0,1424	S.
T1 – T3	1,46	0,1424	S.
T2 – T3	0,62	0,1424	S.

Interpretación de los resultados:

Comparando estadísticamente los tratamientos: T1 (gel de carbomer al 1.5%) con T2 (gel de quitosano al 1%), T1 (gel de carbomer al 1.5%) con T3 (gel de quitosano al 1.5%) y T2 (gel de quitosano al 1%) con T3 (gel de quitosano al 1.5%), se puede constatar que existen diferencias significativas en el porcentaje de principio activo de los geles.

4.9. Determinación del periodo de vida útil de los geles.

4.9.1. Gel de carbomer al 1.5%.

Tabla 4.36. Datos a temperatura ambiente durante los 90 días.

X	Y	Y'	Y''
Tiempo (Días)	C (g/ml)	ln C	1/C
0	99,96	4,6048	0,01000
30	99,36	4,5987	0,01006
60	97,18	4,5766	0,01029
90	96,49	4,5694	0,01036

Resultado de la regresión lineal.

a	100,136000	4,606608	0,009985
b (K)	-0,041967	-0,000427	0,000004
r	-0,9714162	-0,9714185	0,9714175
Orden de reacción	Orden cero	Orden uno	Orden dos

Tabla 4.37. Datos a 40°C y humedad relativa 70% durante los 90 días

X	Y	Y'	Y''
Tiempo (Días)	C (g/ml)	ln C	1/C
0	99,96	4,6048	0,01000
30	99,09	4,5960	0,01009
60	96,41	4,5686	0,01037
90	95,68	4,5610	0,01045

Resultado de la regresión lineal

a	100,113000	4,606410	0,009986
b (K)	-0,051733	-0,000529	0,000005
r	-0,9716982	-0,9717007	0,9716980
Orden de reacción	Orden cero	Orden uno	Orden dos

Temperatura (°K)	(1/T) x 1000	K	ln k
293	3.4130	0,000427	-7,7564
313	3.3003	0,000529	-7,5426

$$A = -1,2831$$

$$B = -1,8966$$

$$\ln K = \ln A - B \left(\frac{1000}{T} \right)$$

$$\ln K_{25^{\circ}\text{C}} = -1,2831 + (-1,8966) \left(\frac{1000}{298} \right)$$

$$\ln K_{25^{\circ}\text{C}} = -7.6477$$

$$K_{25^{\circ}\text{C}} = 4.77 \times 10^{-4} \text{ días}$$

$$t_{90} = \frac{0.105}{K_{25^{\circ}\text{C}}} = \frac{0.105}{4.77 \times 10^{-4} \text{ días}} = 220.06 \text{ días}$$

El periodo de vida útil del gel de carbomer 940 al 1.5 % es de 220.06 días

4.9.2. Gel de quitosano al 1%

Tabla 4.38. Datos a temperatura ambiente durante los 90 días

X	Y	Y'	Y''
Tiempo (Días)	C (g/ml)	ln C	1/C
0	99,91	4,6043	0,01001
30	99,47	4,5999	0,01005
60	96,81	4,5728	0,01033
90	95,65	4,5607	0,01045

Resultado de la regresión lineal

a	100,276000	4,608067	0,009970
b (K)	-0,051467	-0,000526	0,000005
r	-0,9672242	-0,9672302	0,9672269
Orden de reacción	Orden cero	Orden uno	Orden dos

Tabla 4.39. Datos a 40°C y humedad relativa 70% durante los 90 días

X	Y	Y'	Y''
Tiempo (Días)	C (g/ml)	ln C	1/C
0	99,91	4,6043	0,01001
30	98,47	4,5898	0,01016
60	94,32	4,5467	0,01060
90	92,89	4,5314	0,01077

Resultado de la regresión lineal

a	100,179000	4,607276	0,009976
b (K)	-0,084033	-0,000872	0,000009
r	-0,9775802	-0,9775826	0,9775607
Orden de reacción	Orden cero	Orden uno	Orden dos

Temperatura (°K)	(1/T) x 1000	K	ln k
293	3.4130	0,000526	-7.5445
313	3.3003	0,000872	-7.0390

$$A = 7,7579$$

$$B = -4,4852$$

$$\ln K_{25^{\circ}\text{C}} = \ln A - B \left(\frac{1000}{T} \right)$$

$$\ln K = 7,7579 + (-4,4852) \left(\frac{1000}{298} \right)$$

$$\ln K_{25^{\circ}\text{C}} = -7.2932$$

$$K_{25^{\circ}\text{C}} = 6.8 \times 10^{-4} \text{ días}$$

$$t_{90} = \frac{0.105}{K_{25^{\circ}\text{C}}} = \frac{0.105}{6.8 \times 10^{-4} \text{ días}} = 154,38 \text{ días}$$

El periodo de vida útil del gel de quitosano al 1% es de 154,38 días.

4.9.3. Gel de quitosano al 1.5 %.

Tabla 4.40. Datos a temperatura ambiente durante los 90 días

X	Y	Y'	Y''
Tiempo (Días)	C (g/ml)	ln C	1/C
0	99,95	4,6047	0,01001
30	98,54	4,5905	0,01015
60	96,41	4,5686	0,01037
90	95,03	4,5542	0,01052

Resultado de la regresión lineal.

a	100,016000	4,605477	0,009995
b (K)	-0,056300	-0,000578	0,000006
r	-0,9962261	-0,9962309	0,9961970
Orden de reacción	Orden cero	Orden uno	Orden dos

Tabla 4.41. Datos a 40°C y humedad relativa 70% durante los 90 días.

X	Y	Y'	Y''
Tiempo (Días)	C (g/ml)	ln C	1/C
0	99,95	4,6047	0,01001
30	97,70	4,5819	0,01024
60	94,85	4,5523	0,01054
90	92,77	4,5301	0,01078

Resultado de la regresión lineal.

a	99,976000	4,605235	0,009996
b (K)	-0,081300	-0,000844	0,000009
r	-0,9983053	-0,9984029	0,9984019
Orden de reacción	Orden cero	Orden uno	Orden dos

Temperatura (°K)	(1/T) x 1000	K	ln k
293	3.4130	0,000578	-7.4508
313	3.3003	0,000844	-7.0726

$$A = 4,0089$$

$$B = -3,3591$$

$$\ln K_{25^{\circ}\text{C}} = \ln A - B \left(\frac{1000}{T} \right)$$

$$\ln K = 4,0089 + (-3,3591) \left(\frac{1000}{298} \right)$$

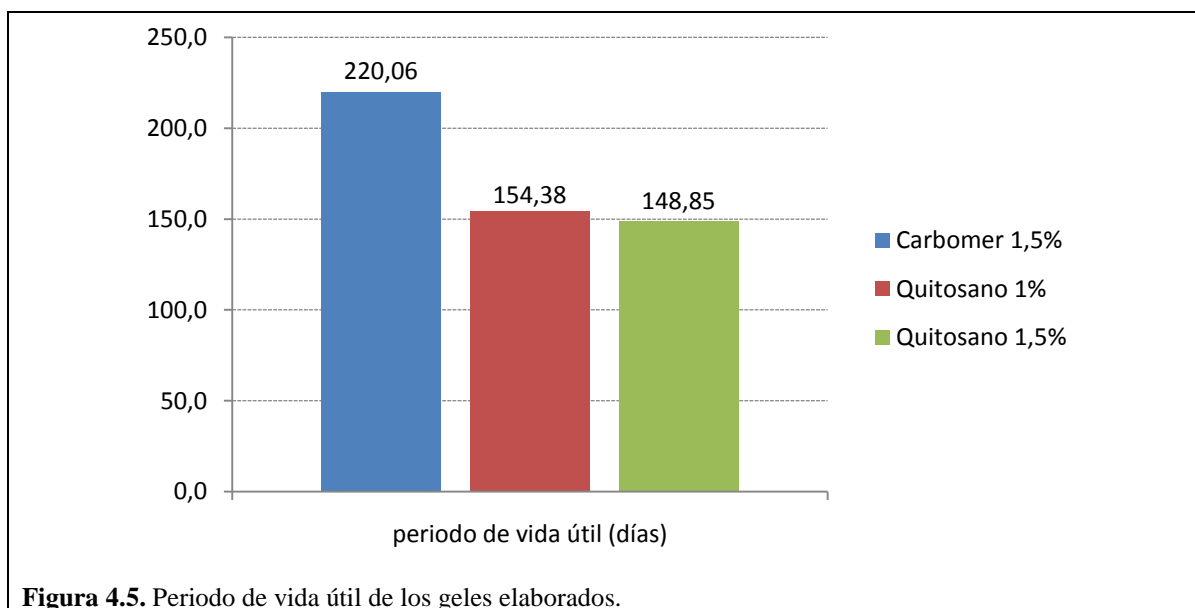
$$\ln K_{25^{\circ}\text{C}} = -7,2634$$

$$K_{25^{\circ}\text{C}} = 7 \times 10^{-4} \text{ días}$$

$$t_{90} = \frac{0.105}{K_{25^{\circ}\text{C}}} = \frac{0.105}{7 \times 10^{-4} \text{ días}} = 148,85 \text{ días}$$

El periodo de vida útil del gel de quitosano al 1.5 % es de 148,85 días.

4.9.4. Comparación del periodo de vida útil de los geles estudiados



Interpretación: El que tiene mayor periodo de vida útil es el gel de carbomer 940 al 1.5%; y los geles de quitosano tienen casi el mismo periodo de vida útil, lo que nos indica que existe una mayor degradación del principio activo en estos geles.

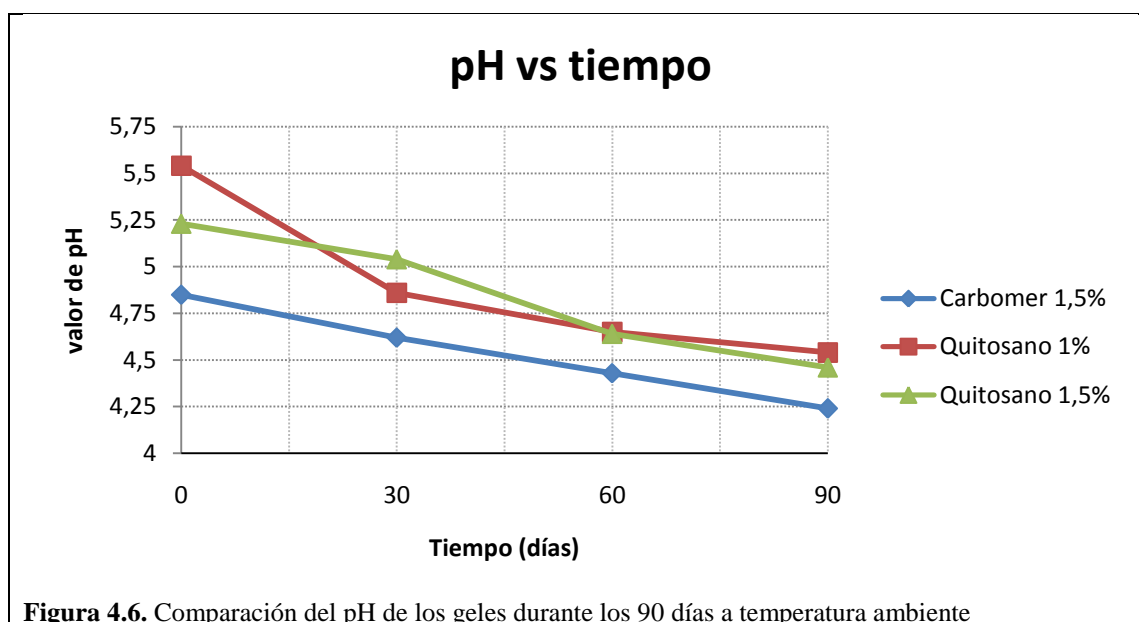
4.10. Comparación de los parámetros.

Todos los parámetros estudiados muestran que a medida que transcurren los días, los valores de pH, viscosidad, densidad relativa y porcentaje de principio activo disminuyen progresivamente.

4.10.1. pH

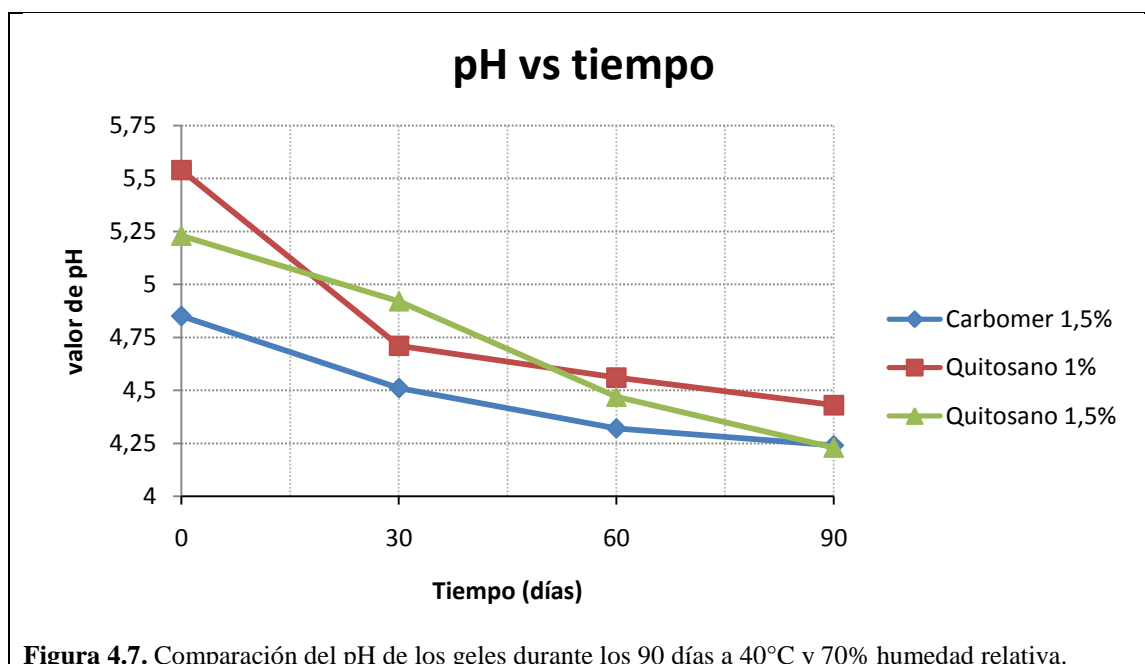
Tabla 4.42. Valores del pH de los geles durante los 90 días de la prueba de estabilidad.

TIPO DE GEL	CONDICIONES	TIEMPO			
		0 días	30 días	60 días	90 días
Carbomer 940 1.5%	Ambiente	4.85	4.62	4.43	4.24
	40 °C; 70% HR		4.51	4.32	4.24
Quitosano 1%	Ambiente	5.54	4.86	4.65	4.54
	40 °C; 70% HR		4.71	4.56	4.43
Quitosano 1.5%	Ambiente	5.23	5.04	4.64	4.46
	40 °C; 70% HR		4.92	4.47	4.23



Interpretación: Existe un descenso mayor en el gel de quitosano de 1% de 5,54 a 4,54 durante los 3 meses del estudio de estabilidad y el que tiene menor descenso es el gel de carbomer 940 al

1.5% de 4,85 a 4,24. Con respecto al gel de carbomer 940 al 1.5%, el descenso del valor del pH cada uno de los meses es muy similar.

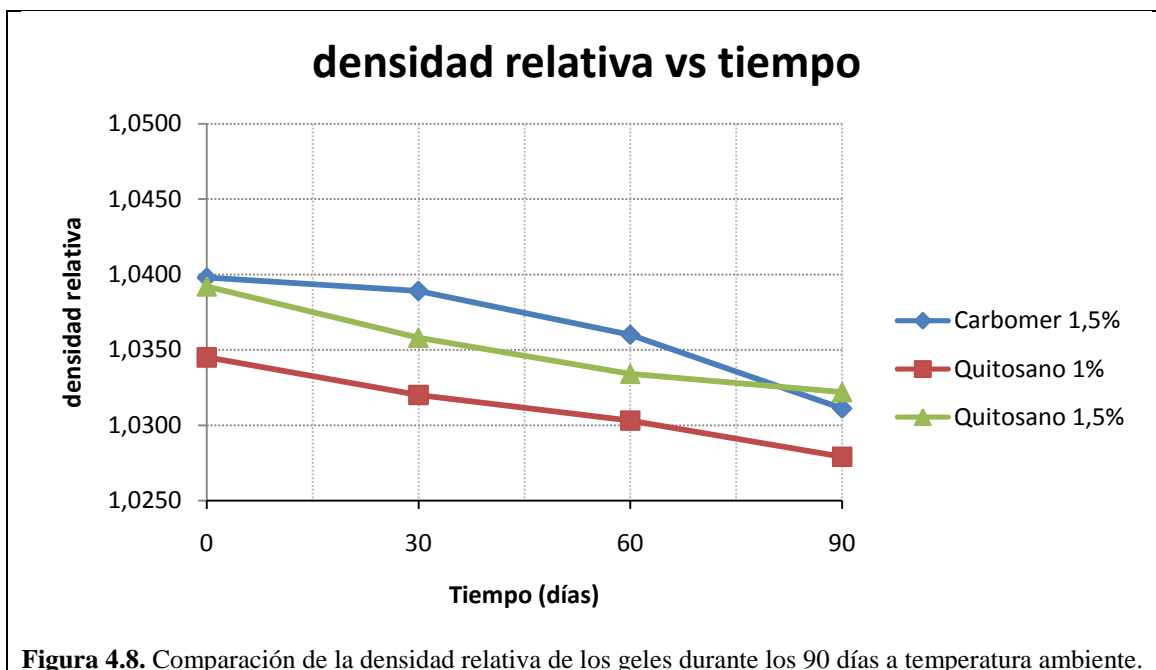


Interpretación: El descenso es mayor en el gel de quitosano al 1% de 5,54 a 4,43 y es menor en el gel de carbomer 940 al 1.5% de 4,85 a 4,24, y el pH de los geles de quitosano al 1.5% y de carbomer 940 1.5% son casi los mismos al final del estudio de estabilidad.

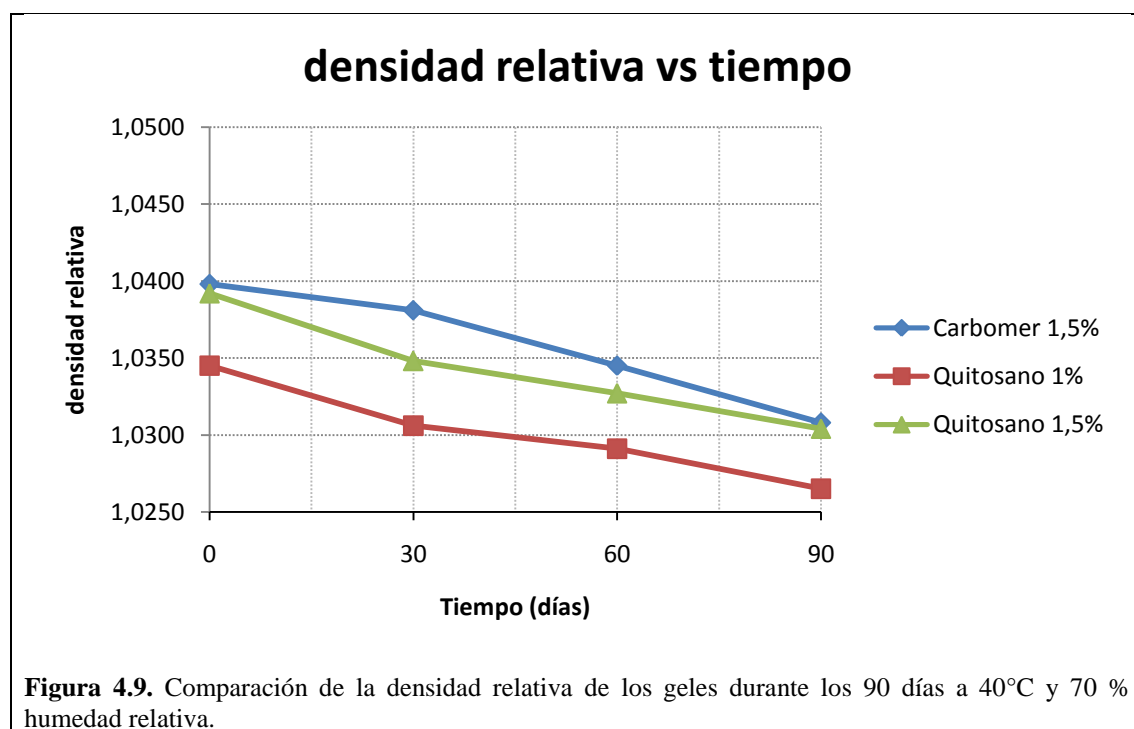
4.10.2. Densidad relativa.

Tabla 4.43. Valores de la densidad relativa de los geles durante los 90 días de la prueba de estabilidad.

TIPO DE GEL	CONDICIONES	TIEMPO			
		0 días	30 días	60 días	90 días
Carbomer 940 1.5%	Ambiente	1.0398	1.0389	1.0360	1.0311
	40 °C; 70% HR		1.0381	1.0345	1.0308
Quitosano 1%	Ambiente	1.0345	1.0320	1.0303	1.0279
	40 °C; 70% HR		1.0306	1.0291	1.0265
Quitosano 1.5%	Ambiente	1.0392	1.0358	1.0334	1.0322
	40 °C; 70% HR		1.0348	1.0327	1.0304



Interpretación: Existe un descenso mayor en el gel de carbomer 940 al 1.5% de 1,0398 a 1,0311 y un descenso menor en el gel de quitosano al 1% de 1,0345 a 1,0279 y luego de los 90 días de la prueba de estabilidad la densidad relativa es casi igual entre los geles de quitosano al 1.5% y el gel de carbomer 940 al 1.5%.



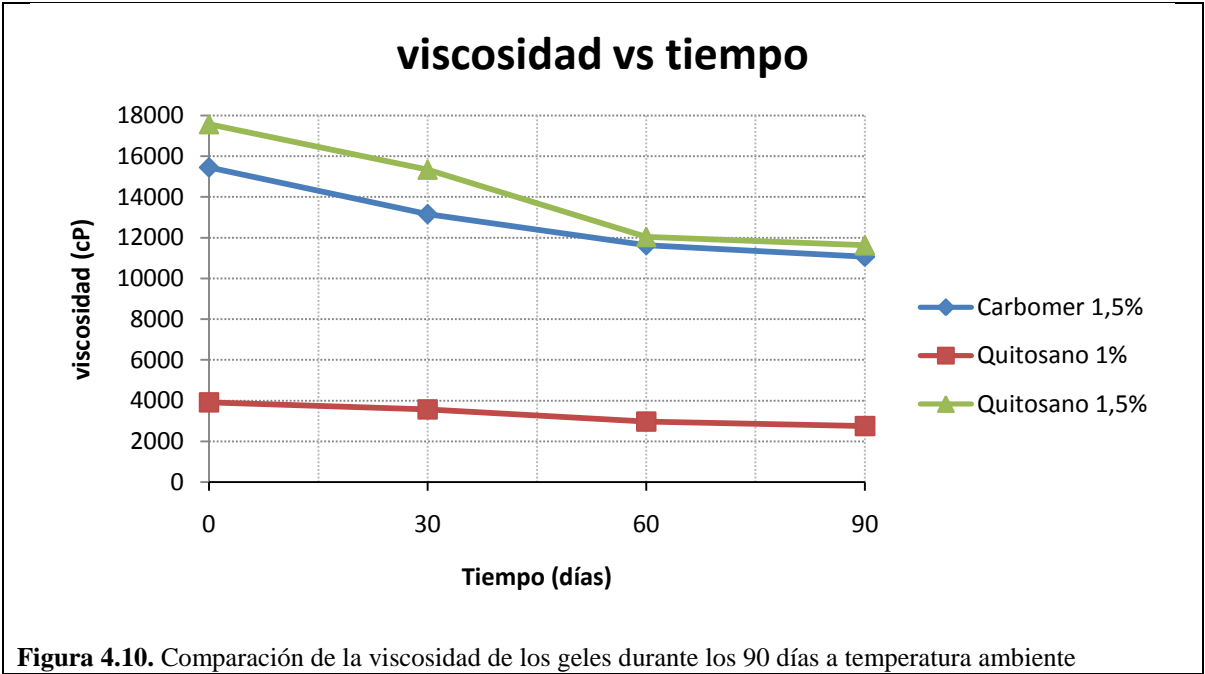
Interpretación: Existe una mayor reducción de la densidad relativa del gel de carbomer 940 al 1.5% de 1,0398 a 1,0308, luego de la prueba de estabilidad, mientras que existe una menor

reducción en el gel de quitosano al 1% de 1,0345 a 1,0265 y la densidad relativa es similar entre los geles de quitosano al 1.5% y el gel de carbomer 940 al 1.5%, pasados los 90 días.

4.10.3. Viscosidad.

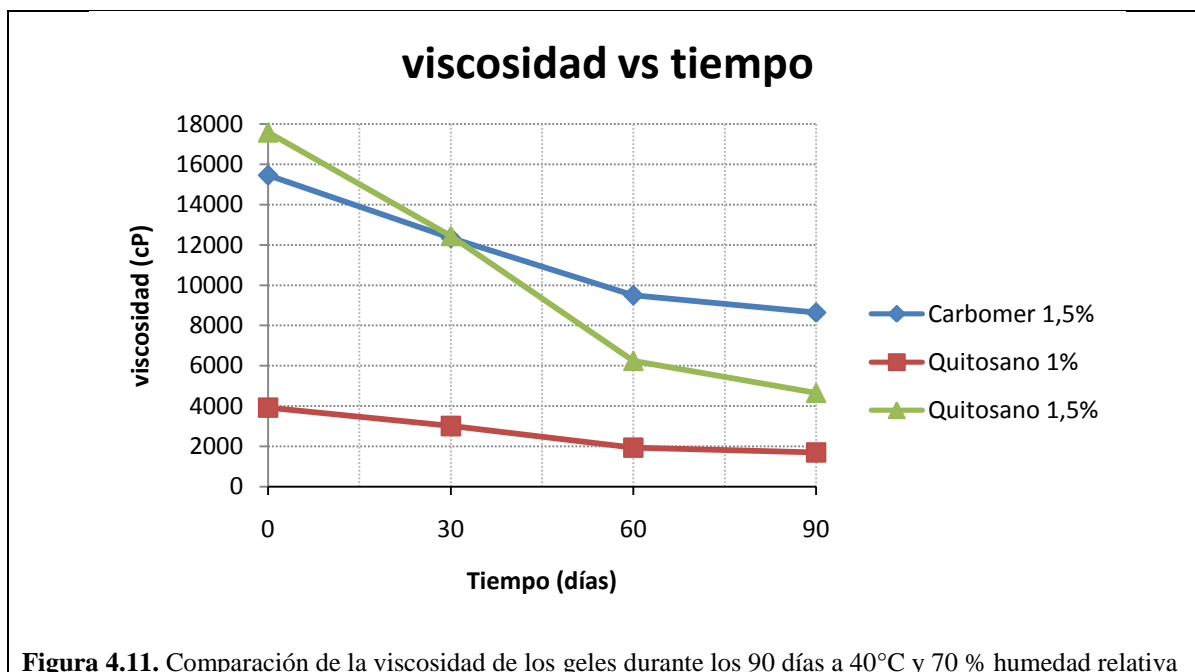
Tabla 4.44.Valores de viscosidad de los geles durante los 90 días de la prueba de estabilidad.

TIPO DE GEL	CONDICIONES	TIEMPO			
		0 días	30 días	60 días	90 días
Carbomer 940 1.5%	Ambiente	15547,33	13159,33	11630,00	11072,00
	40 °C; 70% HR		12332,33	9493,33	8638,00
Quitosano 1%	Ambiente	3924,67	3575,00	2980,00	2756,67
	40 °C; 70% HR		3011,00	1934,67	1695,00
Quitosano 1.5%	Ambiente	17576,67	15347,00	12033,33	11624,67
	40 °C; 70% HR		12441,33	6243,67	4656,67



Interpretación: La mayor reducción de la viscosidad fue en el gel de quitosano al 1.5% de 17576,67 cP a 11624,67 cP, luego del estudio de estabilidad, y se redujo en menor proporción la

viscosidad en el gel de quitosano al 1% de 3924,65 cP. La viscosidad es similar entre los geles de quitosano al 1.5% y carbomer 940 al 1.5% luego de los 3 meses de estudio.

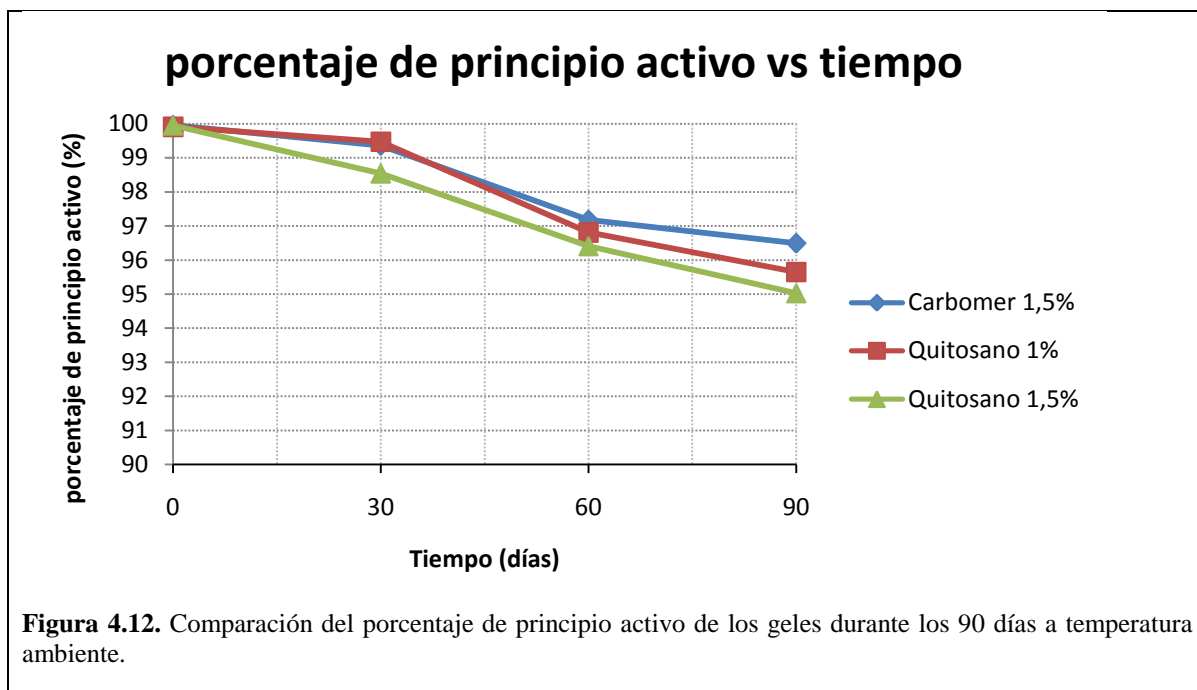


Interpretación: La viscosidad se redujo considerablemente en el gel de quitosano al 1.5% de 17576 cP a 4656,67 cP, luego de la prueba de estabilidad, y el gel de quitosano al 1% fue el gel en el cual la reducción de la viscosidad fue menor.

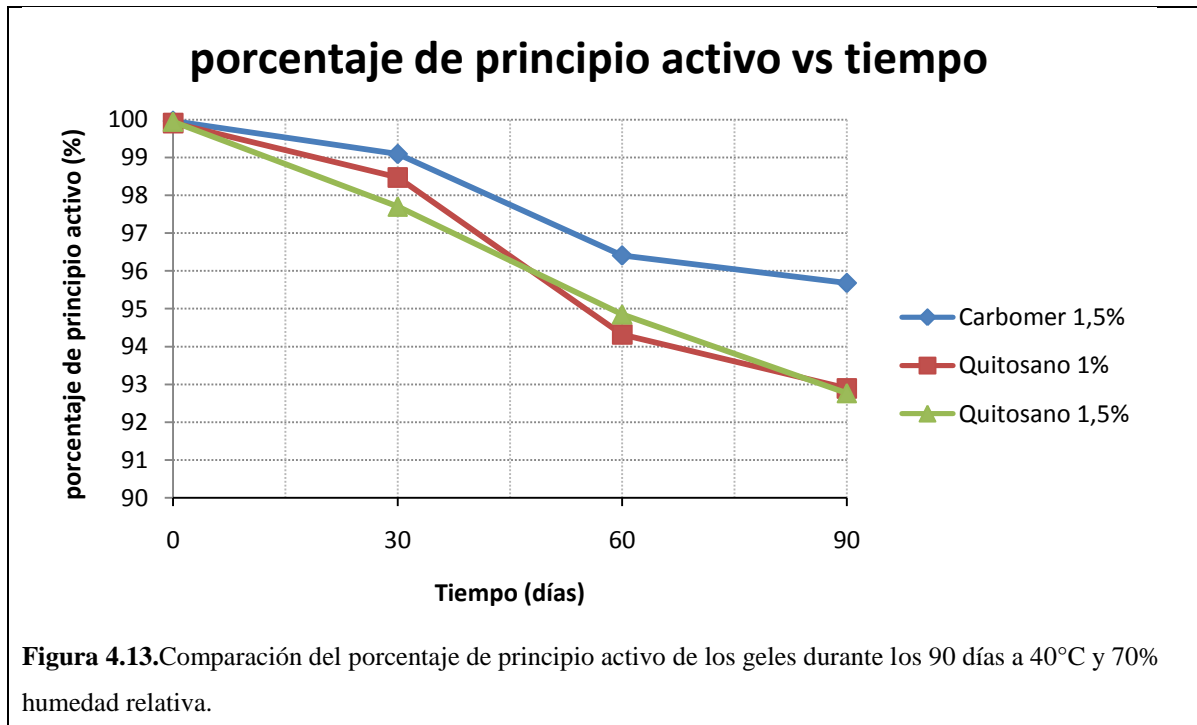
4.10.4. Porcentaje de Principio activo.

Tabla 4.45. Valores de principio activo de los geles durante los 90 días de la prueba de estabilidad.

TIPO DE GEL	CONDICIONES	TIEMPO			
		0 días	30 días	60 días	90 días
Carbomer 940 1.5%	Ambiente	99.96	99.36	97.18	96.49
	40 °C; 70% HR		99.09	96.41	95.68
Quitosano 1%	Ambiente	99.91	99.47	96.81	95.65
	40 °C; 70% HR		98.47	94.32	92.89
Quitosano 1.5%	Ambiente	99.95	98.54	96.41	95.03
	40 °C; 70% HR		97.70	94.85	92.77



Interpretación: La mayor reducción del porcentaje del principio activo se produjo en el gel de quitosano al 1.5% de 99,95 a 95,93%, y la menor reducción se produjo en el gel de carbomer 940 al 1.5% de 99,96 a 96,49%.



Interpretación: El descenso es mayor en el gel de quitosano al 1.5% de 99,95 a 92,77% y es menor en el gel de carbomer 940 al 1.5% de 99,96 a 95,68%, y luego de los 3 meses del estudio de estabilidad el porcentaje de principio activo es casi igual entre los geles de quitosano.

4.11. Resultados del estudio de estabilidad de los geles

4.11.1. Valores del estudio de estabilidad del gel de ácido salicílico con carbomer 940 al 1.5% durante los 90 días.

Parámetros	Tiempo						
	0 días	30 días		60 días		90 días	
		ambiente	40°C HR 70%	ambiente	40°C HR 70%	ambiente	40°C HR 70%
Color	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo
Olor	Naranja	Naranja	Naranja	Naranja	Naranja	Naranja	Naranja
Aspecto	Opaco homogéneo	Opaco homogéneo	Opaco homogéneo	Límpido homogéneo	Límpido homogéneo	Límpido homogéneo	Límpido homogéneo
pH	4.85	4,62	4,51	4,43	4,32	4,24	4,24
Densidad relativa	1.0398	1.0389	1.0381	1.0360	1.0345	1.0311	1.0308
Viscosidad	15547.33 cP	13159.33 cP	12332.33 cP	11630 cP	9493.33 cP	11072 cP	8638 cP
Porcentaje de principio activo	99.96 %	99.36 %	99,09%	97.18 %	96.41 %	96.49 %	95.68 %
Mesófilos aerobios totales	< 10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	< 10 ² ufc/g	< 10 ² ufc/g
Mohos y levaduras	< 10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	< 10 ¹ ufc/g	< 10 ¹ ufc/g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

4.11.2. Valores del estudio de estabilidad del gel de ácido salicílico con quitosano al 1% durante los 90 días.

Parámetros	Tiempo						
	0 días	30 días		60 días		90 días	
		ambiente	40°C HR 70%	ambiente	40°C HR 70%	ambiente	40°C HR 70%
Color	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo
Olor	Naranja	Naranja	Naranja	Naranja	Naranja	Naranja	Naranja
Aspecto	Opaco homogéneo	Opaco homogéneo	Opaco homogéneo	Límpido homogéneo	Límpido homogéneo	Límpido homogéneo	Límpido homogéneo
pH	5.54	4.86	4.71	4,65	4,56	4,54	4.43
Densidad relativa	1.0345	1.0320	1.0306	1.0303	1.0291	1.0279	1.0265
Viscosidad	3924.67 cP	3575.00 cP	3011.00 cP	2980 cP	1934,67 cP	2756.67 cP	1695 cP
Porcentaje de principio activo	99.91 %	99,47 %	98,47%	96.81 %	94,32 %	95.65 %	92.89 %
Mesófilos aerobios totales	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g
Mohos y levaduras	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

4.11.3. Valores del estudio de estabilidad del gel de ácido salicílico con quitosano al 1.5% durante los 90 días.

Parámetros	Tiempo						
	0 días	30 días		60 días		90 días	
		ambiente	40°C HR 70%	ambiente	40°C HR 70%	ambiente	40°C HR 70%
Color	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo	Amarrillo
Olor	Naranja	Naranja	Naranja	Naranja	Naranja	Naranja	Naranja
Aspecto	Opaco homogéneo	Opaco homogéneo	Opaco homogéneo	Límpido homogéneo	Límpido homogéneo	Límpido homogéneo	Límpido homogéneo
pH	5.23	5,04	4.92	4,64	4,47	4.46	4.23
Densidad relativa	1.0392	1.0358	1.0348	1.0334	1.0327	1.0322	1.0304
Viscosidad	17576.67 cP	15347.00 cP	12441.33cP	12033.33 cP	6243.67 cP	11624.67 cP	4656,67 cP
Porcentaje de principio activo	99.95 %	98.54 %	97.70%	96.41 %	94.85 %	95.03 %	92,77 %
Mesófilos aerobios totales	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g	<10 ² ufc/g
Mohos y levaduras	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g	<10 ¹ ufc/g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- El ácido salicílico adquirido es un polvo blanco inodoro, poco soluble en agua y fácilmente soluble en alcohol con un punto de fusión de 160°C y con una pureza de 99.85%; todos estos controles (organolépticos, físicos y químicos) realizados, demostraron que este principio activo se encuentra dentro de las especificaciones de la USP XXX.
- Se formularon cuatro geles de ácido salicílico al 2%, el uno usando como gelificante el polímero sintético carbomer 940 a una concentración de 1.5%, y los otros tres usando como gelificante el biopolímero quitosano, en diferentes concentraciones 1, 1.5 y 2%.
- Se elaboraron los cuatro geles formulados, por el método de gelificación por puentes de hidrógeno, es decir, independientes de pH. Se eligió este método debido a las características físico-químicas del principio activo.
- Se realizaron los controles organolépticos, físicos, químicos y microbiológicos, a los geles de ácido salicílico al 2%, usando como gelificantes carbomer 940 al 1.5%, quitosano al 1% y quitosano al 1.5%; estos geles cumplieron con todas las especificaciones de la USP XXX, por tanto el porcentaje de principio activo en los geles se encuentra dentro del rango de 90 a 110%.
- Con respecto a los geles elaborados con quitosano, éstos muestran una apariencia muy límpida, a diferencia del gel elaborado con carbomer 940 el cual es opaco, demostrando de esta manera que el quitosano mejora en gran medida el aspecto del gel.
- De igual manera, se realizaron los controles organolépticos al gel de ácido salicílico usando como gelificante quitosano al 2%, este gel no cumplió con las especificaciones de la USP XXX, debido a que su aspecto es una pasta heterogénea y con grumos por exceso de gelificante, de modo que el porcentaje al que se puede utilizar el quitosano como gelificante, debe ser menor al 2%.
- Se realizó el análisis estadístico comparativo entre los geles elaborados, a 0 y 90 días, determinando que, en cuanto al pH, se puede distinguir que existe diferencia significativa, sin embargo los valores de pH se encuentran dentro de la especificación de uso, es decir, como es un producto exfoliante que va ser aplicado por vía tópica cutánea, el pH que debe tener es entre 4 y 6.5, rango de pH que tiene la piel.

- Se determinó que existe diferencia significativa en la viscosidad de los geles, a 0 y 90 días, pero el poder gelificante del quitosano, es muy elevado, debido a que al ser utilizado al 1% la viscosidad es de 3924,67 cP y al 1.5% la viscosidad es 17576,67 cP, es decir 4.5 veces más, con una diferencia de uso de 0.5%.
- Se determinó que estadísticamente no existe diferencia significativa en el porcentaje de principio activo contenido en los geles a tiempo de 0 días, sin embargo, luego de los 90 días de estudio, si existe diferencia significativa siendo 1.46% más la degradación del ácido salicílico en el gel de quitosano al 1.5% (95.03%), en comparación con el gel formado con carbomer 940 (96.49 %); de la misma manera es 0.84% más la degradación del principio activo en el gel de quitosano al 1% (95.65%), en comparación con el gel de carbomer 940 (96.49 %).
- La mayor degradación que existen en los geles de quitosano se evidencia en los periodos de vida útil que tiene los geles, así, el gel de carbomer 940 al 1.5 % el periodo de vida útil es de 220.06 días, en el gel de quitosano al 1% es de 154,38 días y en el gel de quitosano al 1.5 % es de 148,85 días.

5.2. Recomendaciones

- En cuanto al proceso de manufactura se recomienda seguir el orden respectivo de adición de los componentes de la formulación, para que no exista ningún tipo de interacción que pueda afectar, sobre todo, el aspecto del producto final.
- Se recomienda realizar un estudio de pre-formulación y formulación de geles de quitosano cuyo método de manufactura sea la gelificación por neutralización, y conocer con más detalle el poder gelificante del quitosano.
- Se recomienda realizar un estudio de estabilidad de los geles elaborados en diferentes envases, para poder conocer las interacciones que estos puedan tener con los mismos.
- Se recomienda realizar más estudios con respecto al quitosano, debido a que este es un biopolímero nuevo y poco conocido, sobre todo en Ecuador y de muchas aplicaciones y beneficios, en diferentes campos como la industria farmacéutica y de alimentos.
- Se recomienda realizar estudios sobre el reemplazo de compuestos naturales por compuestos sintéticos y así prevenir efectos dañinos que estos puedan tener en la salud de las personas.

BIBLIOGRAFÍA

- Arias, B., Ortíz, R., & Velazco, G. (2012). *Determinación de la velocidad de liberación de metronidazol incorporado en membranas de quitosano, utilizando voltametría de pulso diferencial*. Obtenido de <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/view/3974/3808>
- Arruza, M. (2004). *Formulación Magistral de Medicamentos*. Bizkaia, España: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia.
- Baltano, L., & Yaipen, J. (2006). *Obtención, caracterización y diseño de una forma farmacéutica semisólida (unguento) a base de quitosano con efecto cicatrizante*. Lima, Perú: Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica.
- Bravo, Y. (2007). *Sistema tegumentario*. Obtenido de http://medicina.unmsm.edu.pe/publicaiones_online/LIBRO%20HISTOLOGIA/capitulo%2012%20final.pdf
- Campos, D., Fernandez, M., Nieto, M., Fernandez, G., & Delgado, L. (2007). *Estudio de la quitosana cubana como agente aglutinante*. Revista cubana de Farmacia. Recuperado el 2 de Noviembre de 2012, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152007000200009&script=sci_arttext
- Enriquez, A. (2008). Obtenido de Elsevier Ciencia y Economía: <http://www.elsevierciencia.com/es/revista/farmacia-profesional-3/articulo/incorporacion-un-principio-activo-caracter-acido-al-gel-13116006>
- Expósito, R. (2010). *Quitosano un biopolímero con aplicaciones en sistemas de liberación controlada de fármacos*. Madrid, España: Tesis para optar el grado de Doctor. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Biológicas.
- Fitzpatrick, T. (2009). *Dermatología En Medicina General* (7a. ed.). Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
- Flores, J. (1998). *Farmacología Humana* (3a. ed.). Barcelona, España: Masson.

- García, T., & Roca, J. (2008). *Industrialización de los crustáceos para la obtención de Quitosano en ungüento con efecto cicatrizante*. Obtenido de <http://www.redalyc.org/pdf/816/81619829004.pdf>
- Gennaro, A. (2003). *Farmacia de Remington*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
- Genta, I., Perugini, P., & Pavanetto, F. (1998). *Different Molecular Weight Chitosan Microspheres: Influence on Drug Loading and Drug Release*. Revista Drug Development and Industrial Pharmacy., Volumen XXIV , págs: 779-784. Pavia, Italia: Departamento de Química Farmacéutica. Universidad de Pavia.
- Hernández, G., Moreno, A., Zaragoza, F., & Porras, A. (2011). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. (1a ed.). Madrid, España: Médica Panamericana.
- Kenneth, W., Raymond, D., Peck, L., & Stanley, G. (2008). *Química* (8a. ed.). México: Cengage Learning.
- Kruyt, H. R. (1949). *Colloid Science* (1a. ed., Vol. II). Nueva York, EEUU: Elsevier.
- Lárez, C. (2003). *Algunos usos del quitosano en sistemas acuosos*. Revista Iberoamericana de Polímeros., Volumen IV , págs: 91-106. Mérida, Venezuela: Universidad del País Vasco.
- López, M. (2007). *Geles en dermofarmacia: conceptos generales y elementos para su formulación*. Recuperado el 15 de Abril de 2013, de http://www.auladelafarmacia.com/resources/files/2011/8/22/1313999897544_revAulFarm_migr_AULA_delafarmacia_N36_-_Medicamentos_y_Servicios_Profesionales_2.pdf
- Peniche, C. (2006). *Estudios sobre quitina y quitosano*. La Habana, Cuba: Tesis para el Grado de Doctor en Ciencias. Universidad de la Habana. Facultad de Química.
- Riaño, N. (2007). *Fundamentos de Química Analítica Básica* (2a. ed.). Manizales, Colombia: Universidad de Caldas.
- Serna, J., Vitales, M., López, M., & Molina, A. (2002). *Farmacia Hospitalaria* (3a. ed.). Madrid, España: Publicación de la SEFH.
- Sinha, V., Singla, A., Wadhawan, S., Kaushik, R., & Kumria, R. (2004). *Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs*. *International Journal of Pharmaceutics*. Obtenido de http://download.bioon.com.cn/view/upload/201110/15105038_3744.pdf

Skoog, D., West, D., & Holler, J. (1995). *Fundamentos de química analítica*. Madrid, España: McGraw-Hill.

Soro, L. (2007). *Estudio de la obtención de quitosano a partir de caparazón de camarón (Penaeus Vannamei) y su aplicación en la estabilidad de una emulsión aceite agua*. Guayaquil, Ecuador: Tesis para Obtener el título de Ingeniero de Alimentos. Escuela Superior Politécnica del Litoral. Facultad de Ingeniería en Mecánica y Ciencias de la Producción.

USP30-NF25. (2007). *The United States Pharmacopeial The National Formulary* (30a. ed.).

ANEXOS

Anexo 1 Fichas técnicas de la materia prima



CERTIFICADO DE ANALISIS

PRODUCTO: ACIDO SALICILICO USP 34

Sinónimos:	Ácido ortohidroxibenzóico, ácido 2 - hidroxibenzóico	ANALISIS No.	7515
		LOTE No. :	462
		CANTIDAD :	30 kg
Origen:	Rhodia - Brasil	FECHA DE PRODUCCIÓN:	11/06/2011
		FECHA DE ANALISIS :	25/01/2012
Registro CAS:	69-72-7	FECHA DE EXPIRACIÓN :	11/04/2016

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS	REFERENCIA
IDENTIFICACIÓN :	RESPONDE AL TEST PARA SALICILATOS	CUMPLE	USP 34
PUNTO DE FUSIÓN:	158 - 161 °C	159°C	USP 34
PERDIDA POR SECADO:	NO MAS DE 0,5 %	0,01%	USP 34
RESIDUO DE IGNICIÓN:	NO MAS DE 0,05 %	0,03%	USP 34
CLORUROS:	NO MAS DE 0,014 %	0,002%	USP 34
SULFATOS:	NO MAS DE 0,02 %	0,003%	USP 34
METALES PESADOS:	NO MAS DE 0,002 %	CUMPLE	USP 34
SUBSTANCIAS FÁCILMENTE CARBONIZABLES:	NO MAS COLOR QUE EL MATCHING FLUID C.	CUMPLE	USP 34
RIQUEZA:	99,5 - 101,0 %	99,9 %	USP 34

OBSERVACIONES: RESULTADOS A LA FECHA DE ANALISIS:
EL PRODUCTO CUMPLE CON LOS REQUERIMIENTOS DE LA FARMACOEPA DE
LOS ESTADOS UNIDOS USP 34

FIRMA RESPONSABLE

DVA

CERTIFICATE OF ANALYSIS

NAME OF PRODUCT: CARBOMER 940

BATCH NO: 11301015

DATE: 04/08/2010

MFG. MONTH: JULY.- 2010

A.R.NO.: CRL/FP/015/10-11

RETEST MONTH: JUN.- 2015

The supply as detailed above has been tested and found to meet the requirement as on sample basis.

TEST	SPECIFICATION*	RESULTS
DESCRIPTION	White free flowing powder	White free flowing powder
SOLUBILITY	When neutralize with alkali hydroxide or amine it dissolve in water alcohol and glycerin	When neutralize with alkali hydroxide or amine it dissolve in water alcohol and glycerin
IDENTIFICATION	A.) (1) 1% dispersion with Thymol blue - Orange colour	Orange colour
	(2) 1% dispersion with cresol red - Yellow colour	yellow colour
	B.) very viscous gel produce	very viscous gel produce
VISCOSITY (0.5% in water)	Between 40,000 TO 60,000 CPS	48,000 CPS
LOSS ON DRYING	NMT 2.0 %	0.81%
HEAVY METALS	NMT 0.002 %	< 0.002%
LIMIT OF BENZENE	NMT 0.5 %	NIL
ASSAY OF CARBOXYLIC ACID CONTENT	Between 56.0% to 68.0%	58.12%

* Specification as per finished product specification. Meeting requirement of USP/NF.

TESTED BY

PRADIP PATEL
(Q.C.Chemist)

AUTHORIZED BY

TAPAN PATEL
(Q.C.In-charge)

Form No. QC-FP-342 (00)

DVA Health & Nutrition GmbH

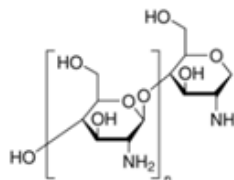
TRUE AND CORRECT AS

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103, USA
 Website: www.sigmaaldrich.com
 Email USA: techserv@sial.com
 Outside USA: eurtechserv@sial.com

Certificate of Analysis

Product Name:
 Chitosan – from shrimp shells, ≥75% (deacetylated)

Product Number: C3646
 Lot Number: 061M0046V
 Brand: SIGMA
 CAS Number: 9012-76-4
 MDL Number: MFCD00161512
 Quality Release Date: 08 AUG 2011



Test	Specification	Result
Appearance	Powder or flake	Powder
Color	White or yellow	Yellow
Odor	No taste and smell	Odourless
Degree of deacetylation	≤ 75 %	88 %
Protein content	< 0.5 %	0.14 %
Heavy metals (As)	< 10 ppm	
Heavy metals (Pb)	< 10 ppm	
Solubility (10 mg/ml of)		
Acid acetic	Soluble	Soluble
Water	Insoluble	Insoluble
Ethanol	Insoluble	Insoluble
Organic solvents	Insoluble	Insoluble
Total plate count		
Coliform/E. coli bacteria	Absent	Absent
Salmonella	Absent	Absent
Source		
Shrimp shells	Conforms	Conforms

Rodney Burbach, Manager
 Analytical Services
 St. Louis, Missouri US

Sigma-Aldrich warrants, that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current Specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

Version Number: 1

Page 1 of 1

For favor note que el Certificado de Análisis está siempre cómodamente disponible online via www.worldaccount.basf.com

No 00593



Ecuador

2012-06-29
Fr. Dr.rer.nat. Anna Pfeifer
anna.pfeifer@basf.com
+49 621 60-52890
Certificado No 8305
Hoja 1 de 3

Certificado de analisis de acuerdo a DIN 55350-18-4.1.2

1,2-PROPILENGLICOL USP 220kg 1H1

Vuestra Orden
14052012
00000000052705412

Material	52705412
Pedido	7061003981 000010
Entrega	3090799071 000010
Lote	43091997V0
Lote/Canti	17600.000 KG
Total	17600.000 KG
Transporte	IPXU3839267

Test Parameter	Requirements	UoM	Results
Appearance	clear and colorless liquid		conforms
Identification (IR)	must conform		conforms
Purity (CGC)	Min.: 99.8	g/100g	>99.9
Relative density d(20/20)	Min.: 1.035 Max.: 1.040		1.038
Relative Density d(25/25)	Min.: 1.035 Max.: 1.037		1.036
Refractive Index n(20/D)	Min.: 1.431 Max.: 1.433		1.433
Water (Karl Fischer-Titration)	Max.: 0.2	g/100g	<0.1
Sulfated Ash / Residue on ignition	Max.: 70	mg/kg	<10
Chloride	Max.: 70	mg/kg	<1
Sulfate	Max.: 60	mg/kg	<1
Arsenic *	must conform (max.3mg/kg)		conforms

Los datos indicados corresponden a la calidad del producto contractualmente acordada en el momento de la transmisión del riesgo y son comprobados regularmente respondiendo a nuestras medidas para el aseguramiento de la calidad. Dichos datos, así como las propiedades de las muestras de productos no constituyen ningún tipo de garantía relativa a las propiedades del producto ni apuntan la idoneidad del producto para determinados fines o aplicaciones, no pudiéndose derivar por ello de dichas indicaciones derechos de indemnización.



The Chemical Company

Certificate of Analysis

BASF SE

For favor note que el Certificado de Análisis está siempre cómodamente disponible online via www.worldaccount.basf.com



Ecuador

No 005934.

2012-06-29
Fr. Dr.rer.nat. Anna Pfeifer
anna.pfeifer@basf.com
+49 621 60-52890
Certificado No 8305
Hoja 2 de 3

Certificado de analisis de acuerdo a DIN 55350-18-4.1.2

1,2-PROPILENGLICOL USP 220kg 1H1

Vuestra Orden
14052012
000000000052705412

Material 52705412
Pedido 7061003981 000010
Entrega 3090799071 000010
Lote 43091997V0
Lote/Canti 17600.000 KG
Total 17600.000 KG
Transporte IPXU3839267

Test Parameter	Requirements	UoM	Results
Heavy metals *	must conform (max.5mg/kg)		conforms
Dimers and Polymers (CGC)	Max.: 0.1	g/100g	<0.1
1,3-Propanediol (CGC)	Max.: 100	mg/kg	<50
Organic chlorine compounds as Cl	Max.: 1	mg/kg	<1
Acidity	must conform		conforms
Oxidizing substances	must conform		conforms
Reducing substances	must conform		conforms
Residual solvents **	must comply with the requirements of PhEur 5.4, USP <467> and ICH Q3C		conforms
Colour (Hazen)	Max.: 10		<5
Identification: Ethylene glycol *	must conform		conforms
Identification: Diethylene glycol *	must conform		conforms

Los datos indicados corresponden a la calidad del producto contractualmente acordada en el momento de la transmisión del riesgo y son comprobados regularmente respondiendo a nuestras medidas para el aseguramiento de la calidad. Dichos datos, así como las propiedades de las muestras de productos no constituyen ningún tipo de garantía relativa a las propiedades del producto ni apuntan la idoneidad del producto para determinados fines o aplicaciones, no pudiéndose derivar por ello de dichas indicaciones derechos de indemnización.

For favor note que el Certificado de Análisis está siempre cómodamente disponible online via www.worldaccount.basf.com

005934



Ecuador

2012-06-29
Fr. Dr.rer.nat. Anna Pfeifer
anna.pfeifer@basf.com
+49 621 60-52890
Certificado No 8305
Hoja 3 de 3

Certificado de análisis de acuerdo a DIN 55350-18-4.1.2

1,2-PROPILENGLICOL USP 220kg 1H1

Vuestra Orden

14052012

000000000052705412

Material	52705412
Pedido	7061003981 000010
Entrega	3090799071 000010
Lote	43091997V0
Lote/Canti	17600.000 KG
Total	17600.000 KG
Transporte	IPXU3839267

* Test is verified on random samples only.

**Not tested, since no organic solvents are likely to be present.

The product meets the specifications of following monographs:

"Propylene Glycol" of USP35/NF30,

"Propylenglycole" of European Pharmacopoeia 7th. Edition

Manufacturer: BASF SE

Carl-Bosch-Str.38

67056 Ludwigshafen

Germany

QC-Reference-No.	12C06736
Production date	07.06.2012
Release date	13.06.2012
Best before	07.06.2013

BASF SE
Competence Center Analytic
Quality Control
sig. Fr. Kernst
QC-Representative

Los datos indicados corresponden a la calidad del producto contractualmente acordada en el momento de la transmisión del riesgo y son comprobados regularmente respondiendo a nuestras medidas para el aseguramiento de la calidad. Dichos datos, así como las propiedades de las muestras de productos no constituyen ningún tipo de garantía relativa a las propiedades del producto ni apuntan la idoneidad del producto para determinados fines o aplicaciones, no pudiéndose derivar por ello de dichas indicaciones derechos de indemnización.

Certificate of Analysis/Certificado de Analisis

Order No. / Pedido No. 39.638 - 10-04-HE1301
 Product/Producto METILPARABENO BP2007/USP31
 Netweight / Peso neto 2.000 kgs
 Grossweight / Peso bruto 2.240 kgs
 Manufacturing date / Fecha producción APR. 25, 2010
 Expiry date / Fecha vencimiento APR. 24, 2014
 Batch No. / Lote No. 100425

Item	Specifications	Results
Appearance	white crystalline powder	white crystalline powder
Purity (on dry base) %	99.0 - 100.5	99.2
Melting point °C	125 - 128	126.7
Acid	passed	passed
Identification	A. Infrared absorption Spectrophotometry B. Thin - Layer Chromatographic	passed
Residue %	≤ 0.1	0.030
Loss on drying %	≤ 0.50	0.30
Heavy metal (Pb)	≤ 10 ppm	4 ppm
Organic volatile impurities	passed	passed
Related substances	passed	passed
Appearance of solution	clear	passed

CONCLUSION: THE ABOVE RESULTS MEETS USP31/BP2007 STANDARD

We certify that this is a true copy of our supplier's certificate of analysis.
 Certificamos que los datos corresponden al certificado analítico recibido de nuestro proveedor.

Above information does not release customer from making his own control upon receipt of goods.
 Esta información no libera al cliente de hacer su propio control una vez recibida la mercadería.

WENDT-CHEMIE Vertriebsges. mbH & CO. KG

Wendt-Chemie Vertriebsgesellschaft mbH & Co. KG
 Wandspäker Allee 72 D - 22041 Hamburg
 Telefon 0049-40/689 481-0 Fax 0049-40/689 481-20
 E-mail wendt@wlnet.de http://www.wendt-chemie.de

Registergericht Hamburg HRA 97169
 Pers. haftende Ges. Weneco Verwaltungs GmbH
 Registergericht Hamburg HRB 79622 Geschäfts-
 führer: Torsten Hockenborg VATID-NR. DE13430574

Commerzbank AG BLZ 220 400 50 Konto Nr. 22031
 IBAN DE23 2004 0000 0220 0896 00 BIC SWFT3333
 Deutsche Bank AG BLZ 250 700 00 Konto Nr. 430002
 IBAN DE57 2007 0000 0430 0026 00 BIC SWFT3333



CERTIFICATE OF ANALYSIS



MATERIAL SHIPPED MEETS THE FOLLOWING SPECIFICATION:

PRODUCT	PROPYL PARABEN		
BATCH NOS	20101203	EDITION	BP2000/USP24/NF19
BATCH QUANTITY	1000KG	ANALYSIS DATE	DEC 04, 2010
MANUFACTURING DATE	DEC.03,2010	EXPIRY DATE	DEC.02, 2013 /
ITEM	SPECIFICATION	TEST RESULTS	
APPEARANCE	WHITE CRYSTALLINE POWDER	CONFORMS	
PURITY (ON DRY BASE)	99.0 % - 100.5%	99.75%	
MELTING POINT	93-98 °C	96.3 °C	
ACIDITY	PASSED	PASSED	
LOSS ON DRYING	0.50 % MAX.	0.12%	
RESIDUE ON IGNITION	0.05 % MAX	0.030 %	
IDENTIFICATION	PASSED	PASSED	
RELATED SUBSTANCES	ULTRAVIOLET AT 254nm PASSED	PASSED	
COLOR OF SOLUTION	PASSED	PASSED	
ORGANIC VOLATILE IMPURITIES	PASSED	PASSED	

MANUFACTURER:

ZHEJIANG SHENGXIAO CHEMICALS CO.,LTD.



JEBSEN & JESSEN

TBM41

Hanseatic Trade Center · Kehrvieler 11 · 20457 Hamburg
Telefon: 040/30 14 01 · Telefax: 040/32 70 91
E-Mail: jj@jebesen-jessen.de · www.jebesen-jessen.de
Deutsche Bank AG, Hamburg, BLZ 200 700 00, acc.-no. 040 1208
IBAN: DE 57200700000040120800 · Swift-Code: DEUTDEHH
USt-IdNr.: DE 118 908 187 · ILN Nr. 40 15363 000006

Jebesen & Jessen (GmbH & Co.) KG · P.O. Box 111313 · 20413 Hamburg

Hamburg, 15.09.2011

C E R T I F I C A D O D E A N A L I S I S

SU PEDIDO : GJJ 2598.09.11
NUESTRO PEDIDO : 547453
FACTURA NO. : 1413498
25 tn Acido Citrico anhidro malla 30-100

Product : Citric Acid anhydrous BP98/USP24
Batch No. : 201108AF82
Manufacturing Date : 08 2011
Expiry Date : 08 2013

Description : pass the test
Solubility : pass the test
Identification : pass the test
Clarity and Colour of solution : pass the test
Heavy Metals : 5 ppm max
Oxalate : 100 ppm max
Sulphate : 50 ppm max
Readily Carbonizable Substances : pass the test
Residue on ignition : 0.02 %
Water : 0.10 %
Content : 99.89 %
Aluminium : 0.2 ppm max
Bacterial endotoxins : 0.5 I.U./mg max
Organic Volatilization Impurity : pass the test
Arsenic : 0.5 ppm max

- Analysis as received from our supplier -

JEBSEN & JESSEN (GmbH & Co.) KG

Q. T. H. P.



CERTIFICADO DE CONTROL DE CALIDAD

ALCOHOL POTABLE

Tipo de Analisis		Resultados	
Grado alcohólico	Analítico	96.4	A 20° C
Densidad	Analítico	0.8047	g/ml
Acidez	Volumétrico	4.32	mg/1000 ml
Aldehídos	Cromatográfico	0.085	mg/1000ml
Esteres	Cromatográfico	0.00	mg/1000ml
Furfural	Cromatográfico	Ausente	mg/1000 ml
Derivados sulfurosos azufrados	Cromatográfico	Ausente	mg/1000 ml
Alcoholes Superiores	Cromatográfico	0.0	mg/1000 ml
Metanol	Cromatográfico	0.125	mg./1000 ml
Test Barbet	Analítico	40	Minutos
FECHA DE CADUCIDAD: INDEFINIDO ✓			



FICHA TÉCNICA

PRODUCTO:
CODIGO:

NARANJA FRAG.
2.BRZ55192

CARACTERÍSTICAS FÍSICO - ORGANOLÉPTICAS

PRUEBA	MÉTODO	ESPECIFICACIONES
APARIENCIA	Visual	Líquida
COLOR	Visual	Amarillo Intenso
OLOR	Olfativo	Cítrico
DENSIDAD	Picnómetro	0.892 – 0.912
ÍNDICE DE REFRACCIÓN	Refractómetro (20°C)	1.4765 – 1.4825
SOLUBILIDAD	Visual	Agua- Insoluble Alcohol - Soluble

ALMACENAMIENTO :

CAMPO DE APLICACION:

TRANSPORTE :

DEBE GUARDARSE EN ENVASES BIEN TAPADOS EN LUGAR FRESCO, SECO(8°C - 12°C), Y AL AMPARO DE LA LUZ. APTO PARA USO EN PRODUCTOS QUÍMICOS COSMÉTICOS, MEDICINALES DE USO TÓPICO Y DEMÁS PRODUCTOS NO COMESTIBLES. NO A COMPAÑARLO CON OTROS MATERIALES DE NATURALEZA DIFERENTE NI CON PRODUCTOS PARA USO FARMACÉUTICO Y/O ALIMENTICIO.

EL PRODUCTO CONTIENE INGREDIENTES QUE PODRÍAN CAMBIAR DE COLOR O SUFRIR DESVIACIONES EN SUS VALORES FÍSICOS - QUÍMICOS, POR TRATARSE DE UNA FÓRMULA BALANCEADA Y ESTANDARIZADO, NO SE AFECTAN SUS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS.

LA ANTERIOR INFORMACIÓN FIGURA ÚNICAMENTE COMO DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO Y NO EXIME AL USUARIO DE REALIZAR SUS PROPIOS ANÁLISIS Y EVALUACIONES PARA DETERMINAR LA APTITUD DE UNA APLICACIÓN CORRECTA.

Anexo 2 Datos Obtenidos durante el estudio de estabilidad

Valores del **pH** de los geles durante los 90 días de la prueba de estabilidad.

TIPO DE GEL	CONDICIONES	TIEMPO															
		0 días				30 días				60 días				90 días			
		Rep 1	Rep 2	Rep 3	media	Rep 1	Rep 2	Rep 3	media	Rep 1	Rep 2	Rep 3	media	Rep 1	Rep 2	Rep 3	media
Carbomer 940 1.5%	Ambiente	4.82	4.88	4.86	4.85	4.61	4.62	4.64	4.62	4.43	4.42	4.45	4.43	4.22	4.25	4.24	4.24
	40 °C; 70% HR					4.50	4.50	4.52	4.51	4.34	4.30	4.31	4.32	4.22	4.27	4.25	4.24
Quitosano 1%	Ambiente	5.52	5.56	5.53	5.54	4.82	4.87	4.89	4.86	4.64	4.66	4.65	4.65	4.55	4.56	4.50	4.54
	40 °C; 70% HR					4.73	4.71	4.70	4.71	4.54	4.59	4.55	4.56	4.40	4.46	4.44	4.43
Quitosano 1.5%	Ambiente	5.22	5.24	5.22	5.23	5.01	5.02	5.08	5.04	4.60	4.64	4.67	4.64	4.49	4.46	4.42	4.46
	40 °C; 70% HR					4.93	4.93	4.90	4.92	4.47	4.48	4.45	4.47	4.21	4.23	4.26	4.23

Valores de **densidad relativa** de los geles durante los 90 días de la prueba de estabilidad

TIPO DE GEL	CONDICIONES	TIEMPO							
						30 días			
		Rep 1	Rep 2	Rep 3	media	Rep 1	Rep 2	Rep 3	media
Carbomer 940 1.5%	Ambiente	1.0397	1.0398	1.0398	1.0398	1.0390	1.0389	1.0389	1.0389
	40 °C; 70% HR					1.0380	1.0381	1.0381	1.0381
Qitosano 1%	Ambiente	1.0345	1.0345	1.0346	1.0345	1.0320	1.0320	1.0321	1.0320
	40 °C; 70% HR					1.0306	1.0306	1.0307	1.0306
Qitosano 1.5%	Ambiente	1.0392	1.0392	1.0391	1.0392	1.0359	1.0358	1.0358	1.0358
	40 °C; 70% HR					1.0348	1.0348	1.0349	1.0348

TIPO DE GEL	CONDICIONES	TIEMPO							
		60 días				90 días			
		Rep 1	Rep 2	Rep 3	media	Rep 1	Rep 2	Rep 3	media
Carbomer 940 1.5%	Ambiente	1.0360	1.0361	1.0360	1.0360	1.0310	1.0311	1.0311	1.0311
	40 °C; 70% HR	1.0345	1.0345	1.0344	1.0345	1.0308	1.0309	1.0308	1.0308
Qitosano 1%	Ambiente	1.0303	1.0303	1.0302	1.0303	1.0279	1.0279	1.0280	1.0279
	40 °C; 70% HR	1.0291	1.0291	1.0290	1.0291	1.0266	1.0265	1.0265	1.0265
Qitosano 1.5%	Ambiente	1.0333	1.0334	1.0334	1.0334	1.0322	1.0322	1.0321	1.0322
	40 °C; 70% HR	1.0327	1.0327	1.0328	1.0327	1.0304	1.0303	1.0304	1.0304

Valores de **viscosidad** de los geles durante los 90 días de la prueba de estabilidad.

TIPO DE GEL	CONDICIONES	TIEMPO							
		0 días				30 días			
		Rep 1	Rep 2	Rep 3	media	Rep 1	Rep 2	Rep 3	media
Carbomer 940 1.5%	Ambiente	15470	15442	15430	15547.33	13196	13150	13132	13159.33
	40 °C; 70% HR					12340	12331	12326	12332.33
Quitosano 1%	Ambiente	3925	3916	3936	3924.67	3580	3585	3560	3575
	40 °C; 70% HR					3012	3000	3021	3011
Quitosano 1.5%	Ambiente	17600	17580	17550	17576.67	15320	15378	15343	15347
	40 °C; 70% HR					12430	12450	12444	12241.33

TIPO DE GEL	CONDICIONES	TIEMPO							
		60 días				90 días			
		Rep 1	Rep 2	Rep 3	media	Rep 1	Rep 2	Rep 3	media
Carbomer 940 1.5%	Ambiente	11650	11604	11636	11630	11040	11096	11080	11072
	40 °C; 70% HR	9496	9448	9536	9493.33	8660	8620	8634	8638
Quitosano 1%	Ambiente	2980	2984	2976	2980	2760	2768	2742	2756.67
	40 °C; 70% HR	1944	1932	1928	1934.67	1694	1692	1699	1695
Quitosano 1.5%	Ambiente	12040	12060	12000	12033.33	11613	11645	11616	11624.67
	40 °C; 70% HR	6261	6230	6240	6243.67	4600	4690	4680	4656.67

Valores de **porcentaje de principio activo** durante los 90 días de la prueba de estabilidad.

TIPO DE GEL	CONDICIONES	TIEMPO															
		0 días				30 días				60 días				90 días			
		Rep 1	Rep 2	Rep 3	media	Rep 1	Rep 2	Rep 3	media	Rep 1	Rep 2	Rep 3	media	Rep 1	Rep 2	Rep 3	media
Carbomer 940 1.5%	Ambiente	100.02	99.94	99.92	99.96	99.26	99.44	99.39	99.36	97.25	97.21	97.09	97.18	96.46	96.49	96.51	96.49
	40 °C; 70% HR					99.01	99.08	99.18	99.09	96.36	96.48	96.37	96.41	95.69	95.64	95.72	95.68
Quitosano 1%	Ambiente	99.74	100.10	99.90	99.91	99.24	99.56	99.60	99.47	96.82	96.85	96.77	96.81	95.71	95.67	95.56	95.65
	40 °C; 70% HR					98.16	98.52	98.72	98.47	94.33	94.36	94.26	94.32	92.83	92.80	93.03	92.89
Quitosano 1.5%	Ambiente	99.86	100.04	99.96	99.95	98.38	98.64	98.61	98.54	96.50	96.38	96.36	96.41	95.00	94.99	95.09	95.03
	40 °C; 70% HR					97.66	97.67	97.76	97.70	94.86	94.82	94.87	94.85	92.76	92.76	92.80	92.77

Anexo 3 Equipos Analíticos



Balanza Analítica



Potenciómetro










Estufa










Viscosímetro de Brookfield







Anexo 4 Fotografías de los geles durante el estudio de estabilidad

GEL DE ÁCIDO SALICÍLICO AL 2% UTILIZANDO COMO GELIFICANTE CARBOMER 940 AL 1.5%				
0 Días	30 Días		60 Días	90 Días
	Temperatura ambiente 		Temperatura ambiente 	Temperatura ambiente 
	40 °C y 70% humedad relativa 		40 °C y 70% humedad relativa 	40 °C y 70% humedad relativa 

GEL DE ÁCIDO SALICÍLICO AL 2% UTILIZANDO COMO GELIFICANTE QUITOSANO AL 1%

0 Días	30 Días	60 Días	90 Días
	<p align="center">Temperatura ambiente</p> 	<p align="center">Temperatura ambiente</p> 	<p align="center">Temperatura ambiente</p> 
	<p align="center">40 °C y 70% humedad relativa</p> 	<p align="center">40 °C y 70% humedad relativa</p> 	<p align="center">40 °C y 70% humedad relativa</p> 

GEL DE ÁCIDO SALICÍLICO AL 2% UTILIZANDO COMO GELIFICANTE QUITOSANO AL 1.5%

0 Días	30 Días	60 Días	90 Días
	<p align="center">Temperatura ambiente</p> 	<p align="center">Temperatura ambiente</p> 	<p align="center">Temperatura ambiente</p> 
	<p align="center">40 °C y 70% humedad relativa</p> 	<p align="center">40 °C y 70% humedad relativa</p> 	<p align="center">40 °C y 70% humedad relativa</p> 